

(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2021-525738

(P2021-525738A)

(43) 公表日 令和3年9月27日 (2021.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 2	4 C O 5 O
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 471/14 C S P	4 C O 6 5
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 7	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-566706 (P2020-566706)	(71) 出願人	514078818
(86) (22) 出願日	令和1年5月31日 (2019.5.31)		シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ
(85) 翻訳文提出日	令和3年1月25日 (2021.1.25)		C & C RESEARCH LABORATORIES
(86) 国際出願番号	PCT/KR2019/006553		大韓民国440-746キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソプロ2066番
(87) 国際公開番号	W02019/231270		、ソンギュンガン・ユニバーシティ、ディアルシー
(87) 国際公開日	令和1年12月5日 (2019.12.5)	(74) 代理人	100145403
(31) 優先権主張番号	10-2018-0062254		弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日	平成30年5月31日 (2018.5.31)	(74) 代理人	100156144
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		弁理士 落合 康
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 複素環誘導体及びその使用

(57) 【要約】

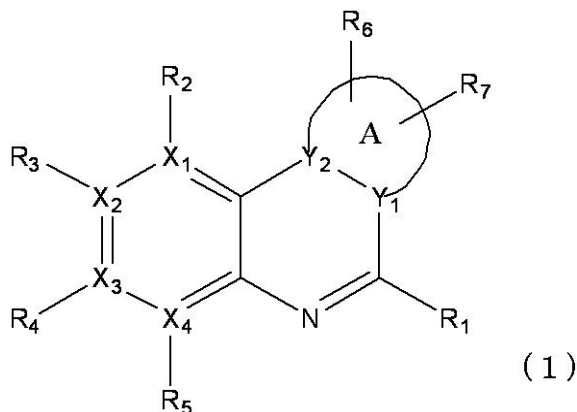
本発明は、ヒスタミン4受容体の様々な機能に関連する疾患を治療する医薬の製造に有用な新しい複素環化合物に関する。前記医薬は、特に、炎症性障害、アレルギー、疼痛、鼻ポリープ、鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻詰まり、鼻のかゆみ、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、リウマチ性関節炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、湿疹、掻痒症、皮膚掻痒症、じんま疹、慢性特発性じんま疹、硬皮症、結膜炎、角結膜炎、眼炎、ドライアイ、心機不全、加齢黄斑変性症、不整脈、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、炎症性腸疾患（大腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎）、炎症性疼痛、神経因性疼痛、骨関節炎疼痛、自己免疫性甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、術後癒着、癌及び前庭障害などの治療又は予防に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1)

【化 1】



10

〔式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

R_1 は、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－12 員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、 R_1 は、非置換されるか、 $-C_1-C_6$ アルキル及びアミノ- $-C_1-C_6$ アルキルから選ばれた 1－3 個の置換基で置換される）；

20

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、 $-H$ ； $-C_1-C_6$ アルキル； $-C_1-C_6$ ハロアルキル； $-C_1-C_6$ ペルハロアルキル；アミノ- $-C_1-C_6$ アルキル； $-C_3-C_8$ シクロアルキル；ハロゲン（ $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ）； $-CN$ ； $-C_1-C_6$ アルコキシ； $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ； $-C_1-C_6$ ペルハロアルコキシ； $-C_2-C_7$ アルケニル； $-C_2-C_8$ アルキニル；アミノ；アセト；アミド；スルホンアミド；スルホニル；アミノスルホニル- $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキルカルボキシル；カルボキシル（ $-COOH$ ）； $-C_1-C_6$ アシル； $-OH$ ；ニトロ（ $-NO_2$ ）； $-C_6-C_{10}$ アリール；ヘテロシクリル；及び $-O-C_1-C_6$ アルキル-ヘテロシクリルから選ばれ（ここで、ヘテロシクリルは、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－6 員ヘテロシクリルである）；

30

但し、 X_1 が N のとき、 R_2 は存在しなく、 X_2 が N のとき、 R_3 は存在しなく、 X_3 が N のとき、 R_4 は存在しなく、 X_4 が N のとき、 R_5 は存在しなく； X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 がすべて C のとき、 R_3 は水素又はフッ素（F）ではなく；

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

A 環は、少なくとも 2 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 5 又は 6 員複素環であり；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、オキソ（ $=O$ ）又は $=NH$ であり、 R_6 及び R_7 の一つは、存在しなくてもよく；

前記で、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アシル及びアリール基は、それぞれ独立して、非置換であるか、又は $-C_1-C_4$ アルキル、ハロゲン（ $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ）、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ アルコキシ、アミノ、アミド、カルボキシル（ $-COOH$ ）、 $-C_1-C_6$ アシル、 $-OH$ 、ニトロ（ $-NO_2$ ）、ヘテロシクリル及びフェニルよりなる群から選ばれる一つ以上（例えば、1－3 個の置換基）の基で置換されてもよく、ここで、ヘテロシクリルは、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－6 員ヘテロシクリルである。]

40

の構造を有する複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 2】

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

50

R₁ は N、O 及び S から選ばれた 1 - 3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 3 - 10 員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、非置換されるか、又は -C₁-C₆ アルキル及び -アミノ-C₁-C₆ アルキルから選ばれた 1 又は 2 個の置換基で置換され；

R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は、同じでも異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、-H、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ ハロアルキル、-C₁-C₆ ペルハロアルキル、-アミノ-C₁-C₆ アルキル、-C₃-C₈ シクロアルキル、-ハロゲン、-CN、-C₁-C₆ アルコキシ、-C₁-C₆ ハロアルコキシ、-C₁-C₆ ペルハロアルコキシ、-アミノ、-アセト、-スルホンアミノ、-スルホニル、-アミノスルホニル-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ アルキルカルボキシル、-カルボキシル、-OH；-ニトロ、-C₆-C₁₀ アリール、-ヘテロシクリル及び-O-C₁-C₆ アルキル-ヘテロシクリルから選ばれ、ここで、ヘテロシクリルは、N、O 及び S から選ばれた 1 - 3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 3 - 6 員ヘテロシクリルであり；

Y₁ 及び Y₂ は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

A 環は、N、O 及び S から選ばれた 2 - 4 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 5 又は 6 員複素環であり；

R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立して、オキソ又は =NH であり、R₆ 及び R₇ の一つは存在しなくてもよい、請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 3】

X₁ 及び X₂ は、C であり、X₃ 及び X₄ は、それぞれ独立して、C 又は N である請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 4】

X₁ 及び X₂ は、それぞれ独立して、C 又は N であり、X₃ 及び X₄ は C である請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 5】

R₁ は、N 及び O から選ばれた 1 - 3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 3 - 10 員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、非置換されるか、又は -C₁-C₄ アルキル及び -アミノ-C₁-C₄ アルキルから選ばれた 1 又は 2 個の置換基で置換される請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 6】

R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は、同じでも異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、-H、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ ハロアルキル、-C₁-C₆ ペルハロアルキル、-アミノ-C₁-C₆ アルキル、-ハロゲン、-CN、-C₁-C₆ アルコキシ、-C₁-C₆ ハロアルコキシ、-C₁-C₆ ペルハロアルコキシ、-アミノ、-アセト、-スルホンアミノ、-スルホニル、-アミノスルホニル-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ アルキルカルボキシル、-カルボキシル、-OH；-ニトロ、-ヘテロシクリルから選ばれ、ここで、ヘテロシクリルは、N、O 及び S から選ばれた 1 - 3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 5 又は 6 員ヘテロシクリルである請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 7】

A 環が、N 及び S から選ばれた 2 又は 3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 5 又は 6 員複素環である請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 8】

R₆ は、オキソ又は =NH であり、R₇ は存在しない、請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体。

【請求項 9】

R₆ 及び R₇ がオキソである請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩又は異性体。

【請求項 10】

下記化合物よりなる群から選ばれる請求項 1 に記載の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体：

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

(R)-8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

(S)-8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1(2H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-7-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

9-ブロモ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-[1, 2, 4]トリアジノ[4, 3-a]キノキサリン-2(3H)-オン

8, 9-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

N-(4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-8-イル)メタンスルホンアミド；

8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-アミノ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン；

8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン塩酸塩；

3-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[4, 3-e]ピラジン-8(9H)-オン；

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩；

10

20

30

40

50

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン;

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン;

8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン;

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアゾールで[4, 3-a]ピラジン2, 2-ジオキシド;

8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩;

2-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン;

2-ブロモ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン;

2-クロロ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン;及び

2-ブロモ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン。

【請求項11】

有効成分として、治療有効量の請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項12】

組成物が、ヒトヒスタミン4受容体(hH4R)を調節する活性を示す請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

組成物が、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、眼疾患、皮膚疾患、呼吸器疾患、疼痛性疾患、心臓疾患及びヒトヒスタミン4受容体(hH4R)関連疾患よりなる群から選ばれた疾患の治療又は予防のためのものである請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

組成物が、炎症性障害、アレルギー、疼痛、鼻ポリープ、鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻詰まり、鼻のかゆみ、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、リウマチ性関節炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、湿疹、掻痒症、皮膚掻痒症、じんま疹、慢性特発性じんま疹、硬皮症、結膜炎、角結膜炎、眼炎、ドライアイ、心機不全、加齢黄斑変性症、不整脈、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、炎症性腸疾患(大腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎)、炎症性疼痛、神経因性疼痛、骨関節炎疼痛、自己免疫性甲状腺疾患、免疫介在性糖尿病、狼瘡、術後癒着、前庭障害及び癌よりなる群から選ばれた疾患の治療又は予防のためのものである請求項13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒスタミン4受容体の様々な機能に関連する疾患を治療する医薬の製造に有用な新規の複素環化合物に関する。具体的には、前記医薬は、特に、炎症性障害(inflammatory disorder)、アレルギー(allergy)、疼痛(pain)、鼻ポリープ(nasal polyps)、鼻炎(rhinitis)、慢性副鼻腔炎(蓄膿症、chronic sinusitis)、鼻閉(鼻詰まり、nasal congestion)、鼻のかゆみ(nasal itch)、喘息(asthma)、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease)、リウマチ性関節炎(rheumatoid arthritis)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、乾癬(psoriasis)、湿疹(eczema)、掻痒症(pruritus)、皮膚掻痒症(itch skin)、じんま疹(urticaria)、慢性特発性じんま疹(idiopathic chronic urticaria)、硬皮症(scleroderma)、アレルギー性結膜炎(conjunctivitis)、角結膜炎(keratoconjunctivitis)、眼炎(ocular inflammatio

10

20

30

40

50

n)、ドライアイ (dry eye)、加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration)、心不全 (cardiac dysfunction)、不整脈 (arrhythmia)、アテローム性動脈硬化症 (atherosclerosis)、多発性硬化症 (multiple sclerosis)、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) [大腸炎 (colitis)、クローン病 (Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis)]、炎症性疼痛 (inflammatory pain)、神経因性疼痛 (neuropathic pain)、骨関節炎疼痛 (osteoarthritic pain)、甲状腺自己免疫疾患 (autoimmune thyroid disease)、免疫介在性 (また、1 型としても知らされた) 糖尿病 (immune-mediated [also known as type I] diabetes)、狼瘡 (lupus)、術後癒着 (post-operative adhesions)、前庭障害 (vestibular disorders)、及び癌 (cancer) 等の治療に有用である。

10

【背景技術】

【0002】

生体アミンであるヒスタミンは、神経伝達物質としての役割だけでなく、免疫反応と炎症反応において中心的な役割を果たしている。例えば、ヒスタミンは、抗原提示細胞 (antigen-presenting cells; dendritic cells, macrophages)、T 細胞、B 細胞、上皮細胞 (epithelial cells)、内皮細胞 (endothelial cells) 等の様々な機能を調節して、T 細胞の増殖や樹状細胞 (dendritic cells) と肥満細胞 (mast cells) でのサイトカイン分泌を調節する (非特許文献 1)。ヒスタミン受容体は、4 つの亜類型 (ヒスタミン 1 受容体、ヒスタミン 2 受容体、ヒスタミン 3 受容体及びヒスタミン 4 受容体) が報告されている (非特許文献 2)。急性アレルギー反応、体内に偏在しているヒスタミン 1 受容体によって調節され (非特許文献 3)、胃酸分泌、ヒスタミン 1 受容体と同様に体内に偏在しているヒスタミン 2 受容体によって調節される (非特許文献 4)。中枢神経系の神経伝達物質の分泌は、ニューロンで発現するヒスタミン 3 受容体によって調節されると知られている (非特許文献 5)。ヒスタミン 4 受容体は、ヒスタミン 1 受容体、ヒスタミン 2 受容体、ヒスタミン 3 受容体だけでは説明できない、多くのシグナル伝達プロセスの生理学的機能を追加的に説明している。ヒスタミン 4 受容体は、1994 年に初めて報告され、そのクローニングは 2000 年以降にのみ行われた。G タンパク質共役受容体であるヒスタミン 4 受容体は、390 個のアミノ酸からなり、Gi/o タンパク質と結合して活性化され、カルシウム濃度を上昇させたり、環状アデノシンリン酸 (cAMP) 分泌を抑制したりする (非特許文献 6)。ヒスタミン 4 受容体は、主に骨髄又は好酸球、好塩基球、T 細胞、肥満細胞、単球 (monocytes)、及び樹状細胞等で発現し、脾臓、胸腺、肺、心臓及び腸でも観察されている (非特許文献 7、8)。ヒスタミン 4 受容体は、免疫反応において中枢的な役割を果たすだけでなく、様々な免疫細胞の活性化と遊走 (migration)、及びサイトカインとケモカインの生成にも影響を及ぼしている (非特許文献 9、10、11 及び 12)。

20

30

【0003】

様々な *in vivo* 実験で、ヒスタミン 4 受容体が炎症と掻痒症において重要な役割を果たすことがよく知られている (非特許文献 13、14)。特に、研究の結果、ヒスタミン 4 拮抗剤が、アレルギー性マウス喘息モデルにおいて、Th2 (T ヘルパ 2 型) 反応を調節することにより肺の炎症を軽減することが分かり、ヒスタミン 4 拮抗剤がヒスタミン誘発性の掻痒症を効果的に抑制させることが確認された。このようなアレルギー性炎症と掻痒症に対する二重の効果は、ヒスタミン 4 受容体がアトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患を治療ための優れた標的である可能性があるという根拠となった (非特許文献 15)。

40

【0004】

免疫細胞において、ヒスタミン 4 受容体の様々な機能に対する拮抗作用が、炎症障害 (inflammatory disorder)、掻痒症 (pruritus)、疼痛 (pain)、アレルギー性鼻炎 (allergy rhinitis)、喘息 (asthma)、リウマチ性関節炎 (rheumatoid arthritis)、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis)、慢性特発性じんま疹 (idiopathic chronic urticaria)、炎症性疼痛 (inflammatory pain)、神経障害性の痛み (neuropathic pain)、及び

50

骨関節炎疼痛 (osteoarthritic pain) 等の疾患にも有用であることが期待されている。最近、加齢黄斑変性症疾患における脈絡膜血管新生 (chroidal neovascularization) が、ヒスタミン4拮抗剤によって抑制される研究結果から、治療剤としての可能性が報告された (非特許文献16)。

【0005】

また、ヒスタミン4受容体アゴニストの単独治療又は併用治療に対する抗癌効果に関する研究結果が発表されており (非特許文献17、18及び19)、抗癌剤としての開発が期待されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0006】

【非特許文献1】W. Baumer et al., J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010, 8, 495-504

【非特許文献2】M. E. Parsons et al., Br. J. Pharmacol. 2006, 147, S127-S135

【非特許文献3】A. S. F. Ash et al., Br. J. Pharmacol. Chemother. 1966, 27, 427-439

【非特許文献4】J. W. Black et al., Nature 1972, 236, 385-390

【非特許文献5】J. M. Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837

【非特許文献6】M. Shahid et al., The Open Immunology Journal, 2009, 2, 9-41

【非特許文献7】R. L. Thurmond et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2008, 7, 41-53

【非特許文献8】T. Nakamura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 279, 61 20
5-620

【非特許文献9】R. Gutzmer et al., J. Immunol. 2005, 174, 5224-5232

【非特許文献10】C. L. Hofstra et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305, 1212-1221

【非特許文献11】D. Dijkstra et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 120, 300-307

【非特許文献12】M. O'Reilly et al., J. Recept. Signal Transduct. Res. 2002, 22, 431-448

【非特許文献13】P. J. Dunford et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 119, 176-183

【非特許文献14】R. L. Thurmond et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309, 404-413

【非特許文献15】J. M. Cowden et al., J. Invest. Dermatol. 2010, 130, 1023-1033

【非特許文献16】H. Kaneko et al., Br. J. Pharmacol. 2014, 171, 3754-3763

【非特許文献17】W. K. Cai et al., Eur. J. Cancer 2014, 50, 1195-1206

【非特許文献18】N. A. Massari et al., Oncotarget 2017, 8, 26471-26491

【非特許文献19】A. M. B. Abiuso et al., Eur. J. Cancer 2018, 91, 125-135

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

40

したがって、本発明の目的は、ヒスタミン4受容体を調節する新規の複素環化合物を提供することである。

【0008】

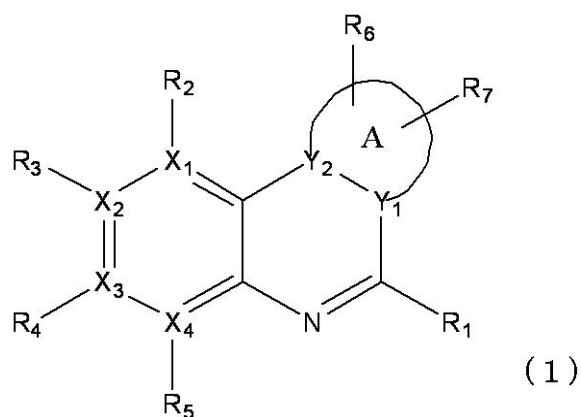
本発明の別の目的は、ヒスタミン4受容体の活性化又は抑制に関連する疾患の予防又は治療用医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明によれば、下記式 (1)

【化 1】



10

〔式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

R_1 は、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－12 員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、 R_1 は、非置換されるか、 $-C_1-C_6$ アルキル及び $-アミノ-C_1-C_6$ アルキルから選ばれた 1－3 個の置換基で置換される）；

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、 $-H$ ； $-C_1-C_6$ アルキル； $-C_1-C_6$ ハロアルキル； $-C_1-C_6$ ペルハロアルキル； $-アミノ-C_1-C_6$ アルキル； $-C_3-C_8$ シクロアルキル； $-ハロゲン$ （ $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ）； $-CN$ ； $-C_1-C_6$ アルコキシ； $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ； $-C_1-C_6$ ペルハロアルコキシ； $-C_2-C_7$ アルケニル； $-C_2-C_8$ アルキニル； $-アミノ$ ； $-アセト$ ； $-アミド$ ； $-スルホンアミド$ ； $-スルホニル$ ； $-アミノスルホニル$ ； $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキルカルボキシル； $-カルボキシル$ （ $-COOH$ ）； $-C_1-C_6$ アシル； $-OH$ ； $-ニトロ$ （ $-NO_2$ ）； $-C_6-C_{10}$ アリール； $-ヘテロシクリル$ ；及び $-O-C_1-C_6$ アルキル-ヘテロシクリルから選ばれ（ここで、ヘテロシクリルは、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－6 員ヘテロシクリルである）；

20

但し、 X_1 が N のとき、 R_2 は存在しなく、 X_2 が N のとき、 R_3 は存在しなく、 X_3 が N のとき、 R_4 は存在しなく、 X_4 が N のとき、 R_5 は存在しなく； X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 がすべて C のとき、 R_3 は水素又はフッ素（F）ではなく；

30

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

A 環は、少なくとも 2 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 5 又は 6 員複素環であり；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、オキソ（ $=O$ ）又は $=NH$ であり、 R_6 及び R_7 の一つは、存在しなくてもよく；

前記で、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アシル及びアリール基は、それぞれ独立して、非置換であるか、又は $-C_1-C_4$ アルキル、 $-ハロゲン$ （ $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ）、 $-CN$ 、 $-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-アミノ$ 、 $-アミド$ 、 $-カルボキシル$ （ $-COOH$ ）、 $-C_1-C_6$ アシル、 $-O$ ； $-H$ 、 $-ニトロ$ （ $-NO_2$ ）、ヘテロシクリル及びフェニルよりなる群から選ばれる一つ以上（例えば、1－3 個の置換基）の基で置換されてもよく、ここで、ヘテロシクリルは、1－3 個のヘテロ原子（好ましくは、N、O 及び S から選ばれたヘテロ原子）を含む飽和又は不飽和 3－6 員ヘテロシクリルである。〕の構造を有する複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体が提供される。

40

【0010】

本発明の一実施形態によれば、前記式（1）において、

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、C 又は N であり；

R_1 は N、O 及び S から選ばれた 1－3 個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和 3－10 員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、非置換されるか、又

50

は $-C_1-C_6$ アルキル及び $-アミノ-C_1-C_6$ アルキルから選ばれた1又は2個の置換基で置換され；

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ ペルハロアルキル、 $-アミノ-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_8$ シクロアルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1-C_6$ ペルハロアルコキシ、 $-アミノ$ 、 $-アセト$ 、 $-スルホンアミノ$ 、 $-スルホニル$ 、 $-アミノスルホニル-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキルカルボキシル、 $-カルボキシル$ 、 $-OH$ ； $-ニトロ$ 、 $-C_6-C_{10}$ アリール、 $-ヘテロシクリル$ 及び $-O-C_1-C_6$ アルキル $-ヘテロシクリル$ から選ばれ、ここで、 $-ヘテロシクリル$ は、 N 、 O 及び S から選ばれた1-3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和3-6員ヘテロシクリルであり；

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、 C 又は N であり；

A 環は、 N 、 O 及び S から選ばれた2-4個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和5又は6員複素環であり；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、 $オキソ$ 又は $=NH$ であり、 R_6 及び R_7 の一つは存在しなくてもよい。

【0011】

本発明の別の実施形態によれば、前記式(1)において、 X_1 及び X_2 は C であり、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、 C 又は N である。

【0012】

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 C 又は N であり、 X_3 及び X_4 は C である。

【0013】

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 R_1 は、 N 及び O から選ばれた1-3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和3-10員モノ又はポリヘテロシクリルであり、ここで、 $-ヘテロシクリル$ は、非置換されるか、又は $-C_1-C_4$ アルキル及び $-アミノ-C_1-C_4$ アルキルから選ばれた1又は2個の置換基で置換される。

【0014】

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ ペルハロアルキル、 $-アミノ-C_1-C_6$ アルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1-C_6$ ペルハロアルコキシ、 $-アミノ$ 、 $-アセト$ 、 $-スルホンアミノ$ 、 $-スルホニル$ 、 $-アミノスルホニル-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルキルカルボキシル、 $-カルボキシル$ 、 $-OH$ ； $-ニトロ$ 、 $-ヘテロシクリル$ から選ばれ、ここで、 $-ヘテロシクリル$ は、 N 、 O 及び S から選ばれた1-3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和5又は6員ヘテロシクリルである

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 A 環は、 N 及び S から選ばれた2又は3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和5又は6員複素環である。

【0015】

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 R_6 は、 $オキソ$ 又は $=NH$ であり、 R_7 は存在しない。

【0016】

本発明のさらに別の実施形態によれば、前記式(1)において、 R_6 及び R_7 は、 $オキソ$ である。

【0017】

特に明記しない限り、本明細書に記載のアルキル置換基及び本明細書に記載の他の置換基(例えば、アルコキシ)のアルキル残基は、直鎖状又は分枝状であってもよい。また、 $-ハロゲン$ は、フッ素、塩素、臭素及びヨードを含む。

【0018】

10

20

30

40

50

本発明による式(1)の化合物の代表として、以下の化合物が挙げられるが、これに限定されない：

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

(R)-8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

(S)-8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)
イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-e][1, 2,
4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1(2H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-e][1, 2,
4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-7-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ[1, 2-a]キノキ
サリン-2(1H)-オン；

8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキ
サリン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキ
サリン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
キノキサリン-2(1H)-オン；及び

9-ブロモ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-[1, 2, 4]トリア
ジノ[4, 3-a]キノキサリン-2(3H)-オン；

8, 9-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
キノキサリン-2(1H)-オン；

N-(4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-1, 2-ジ
ヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-8-イル)メタンスルホンアミド；

8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-アミノ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
キノキサリン-2(1H)-オン；

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
キノキサリン-2(1H)-オン；

8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン；

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
キノキサリン-2(1H)-オン塩酸塩；

3-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[4, 3-e]ピラジン-8(9H)-オン；

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩；

8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン；

10

20

30

40

50

8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン；
8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン；
8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピリド[2, 3-e]
[1, 2, 4]チアジアゾールで[4, 3-a]ピラジン2, 2-ジオキシド；
8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩；
2-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン；
2-ブロモ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド
[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン；
2-クロロ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン；及び
2-ブロモ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]
]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン。

10

20

30

40

50

【0019】

前記化合物の名前は、パーキンエルマー(PerkinElmer)のChemDraw Professional (Version 15.0.0.106)によって提供される命名法に従って記載した。

【0020】

本発明による式(1)の化合物は、不斉炭素中心と不斉軸又は不斉平面を有することができるので、E又はZ異性体、R又はS異性体、ラセミ体などのジアステレオ異性体として存在することができる、これらすべての異性体及び混合物は本発明の範囲に含まれる。

【0021】

本発明による式(1)の化合物がラセミ体である場合、このラセミ体は、従来の分離方法、例えば、順相又は逆相のキラルカラムクロマトグラフィーを使用することによって、それぞれの異性体に分離することができる。対応する溶媒、好ましくは順相にヘキサン、酢酸エチル、ジクロロメタン、メタノールなど溶媒混合物を使用し、逆相に水とアセトニトリルなどの溶媒混合物を使用することができる。

【0022】

本発明による式(1)の化合物はまた、薬学的に許容される塩を形成することができる。このような薬学的に許容される塩(例えば、酸付加塩)を製造するのに有用な代表的な酸には、以下のものを含むが、これらに限定されない。塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸又はトリフルオロ酢酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-カンフル酸、カンファースルホン酸、(+)- (1S)-カンファースルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプタン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸及びウンデシレン酸などにより形成された酸付加塩が含まれる。さらに、アミン誘導体の分野で公知されており、使用されている他の酸性塩を含むこともできる。これらは、従来の既知の工程

によって製造することができる。

【0023】

本発明に従って提起された前記式(1)の化合物は、以下の実施例に記載される方法によって製造することができるが、これらに限定されない。

【0024】

本発明による式(1)の化合物は、優れたヒトヒスタミン4受容体(hH4R)を調節できる活性を有する。したがって、本発明はまた、有効成分として、治療有効量の式(1)の化合物、その薬学的で許容される塩又は異性体、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0025】

本発明による(1)の化合物は、ヒトヒスタミン4受容体(hH4R)活性阻害剤であり、炎症性障害、アレルギー、疼痛、鼻ポリープ、鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻閉(鼻詰まり)、鼻のかゆみ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、乾癬、湿疹(eczema)、掻痒症(pruritis)、皮膚掻痒症、じんま疹、慢性特発性じんま疹、硬皮症、結膜炎、角結膜炎(keratoconjunctivitis)、眼炎、ドライアイ、心不全(cardiac dysfunction)、加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration)、不整脈(arrhythmia)、アテローム性動脈硬化症(atherosclerosis)、多発性硬化症(multiple sclerosis)、炎症性腸疾患(大腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎)、炎症性疼痛、神経因性疼痛(neuropathic pain)、骨関節炎疼痛(osteoarthritic pain)、甲状腺自己免疫疾患(autoimmune thyroid disease)、免疫介在性(また、1型として知らされた)糖尿病(immune-mediated [also known as type I] diabetes)、狼瘡(lupus)、術後癒着(post-operative adhesions)、前庭障害(vestibular disorders)、及び癌などの治療又は予防に有用である。

【0026】

本発明による医薬組成物は、薬学的に許容される担体、受容体、結合剤、安定化剤及び/又は希釈剤と、有効成分として、治療有効量の式(1)の化合物、その薬学的で許容される塩又は異性体を混合することによって製造することができる。また、本発明による医薬組成物が注射液の形態で製造される場合、薬学的に許容される緩衝液、溶解補助剤及び/又は等張剤を本発明の式(1)の化合物、その薬学的に許容される塩又は異性体と混合することができる。

【0027】

本発明による医薬組成物は、当業者に知られているか又は利用可能な調製技術、及び適切な薬学的賦形剤を使用することにより、一つ以上の複数の投薬単位の医薬剤を含む医薬組成物の伝達形態で製造することができる。本発明の方法では、組成物は、例えば、口又は非経口投与、経皮、直腸、局所、又は眼の経路などの適切な伝達経路を介して、又は吸入によって投与することができる。前記医薬剤は、錠剤、カプセル、香囊(sachet)、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤(lozenge)、再調製(reconstitution)用粉末、液状製剤又は坐剤の形態であってもよい。例えば、組成物は、静脈内注射、スプレー、局所又は経口投与のための形態に製剤化することができる。

【0028】

経口用製剤を製造する場合には、任意に従来の医薬担体を使用することができる。例えば、懸濁液、シロップ剤、エリキシル及び溶液剤のような経口用液体製剤の場合、水、グリコール、オイル、アルコールなどを担体として使用でき；散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤のような固体製剤の場合には、デンプン、砂糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを使用することができる。投与の容易性から錠剤及びカプセル剤が最も便利な剤形であり、錠剤及び丸剤は、腸溶剤として製造することが好ましい。

【0029】

非経口製剤の場合、担体としては、通常は滅菌水が使用され、溶解補助剤などの他の成分も含まれることがある。注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁液は、公知技術により適合した分散剤、湿潤剤、又は懸濁剤を使用して製造することができる。この

10

20

30

40

50

目的に有用な溶媒には、水、リンゲル液及び等張性NaCl溶液が含まれ、滅菌され、固定化された油もまた、従来、溶媒又は懸濁媒質として使用されている。モノー、ジグリセリドを含む任意の非刺激性の固定化油をこの目的に使用することができ、オレイン酸などの脂肪酸も注射用製剤に使用することができる。

【0030】

経皮製剤の場合には、担体として、浸透促進剤及び／又は適当な湿潤剤を、任意に皮膚への非刺激性の適当な添加剤と組み合わせて使用することができる。添加剤には、皮膚を介した投与を強化すること及び／又は所望の組成物を製造するのに役に立つものを選択することができる。経皮製剤は、例えば、経皮パッチ、点滴剤又は軟膏などの様々な方式で投与することができる。

10

【0031】

本発明による医薬組成物の投与量及び投与時間は、患者の疾患、状態、年齢、体重及び投与形態に従って適切に決定することができる。前記組成物は、成人の場合、1日当たり0.1～2,000mg、好ましくは1～200mgの量で、単回又は複数回投与で投与することができるが、これに限定されない。

【発明の効果】

【0032】

本発明の式(1)の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体は、ヒスタミン4受容体の活性化又は抑制効果に優れているので、それを含有する医薬組成物は、ヒスタミン4受容体を調節しなければならない関連疾患の予防又は治療に有用である。また、本発明の式(1)の複素環化合物、又はその薬学的に許容される塩又は異性体は、比較的長い半減期を有するので、比較的長期間ヒスタミン4受容体の活性を調節することができ、ヒスタミン4受容体を調節しなければならない関連疾患をより効果的に予防又は治療することができる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

以下、本発明を以下の実施例及び実験例により詳細に説明する。しかし、以下の実施例及び実験例は、本発明の理解を容易にすることのみを目的としており、本発明の保護範囲はそれに限定されない。

【0034】

30

以下の実施例で使用される略語は、次のように定義される。

塩水 (Brine) : 塩 (通常塩化ナトリウム) で飽和又はほとんど飽和された水

Celite : セライト

CDCl₃ : 重水素化 (Deuterated) クロロホルム

CH₃CN : アセトニトリル

CDI : カルボニルジイミダゾール

CsF : フッ化セシウム

CuBr₂ : 臭化銅 (II)

conc : 濃 (concentrated)

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン

40

DCM : ジクロロメタン

DCE : 1, 2-ジクロロエタン

DIPA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMSO-d₆ : 完全に重水素化された (fully deuterated) ジメチルスルホキシド

EtOH : エタノール

Et₂O : ジエチルエーテル

EtOAc : 酢酸エチル

Fe : 鉄 (Iron)

50

H₂O：水

HCl：塩酸

n-Hex：n-ヘキサン

IPA：イソブタンオール

K₂CO₃：炭酸カリウム

KOCN：シアン酸カリウム

MeOH：メタノール

MgSO₄：硫酸マグネシウム

Na₂SO₄：硫酸ナトリウム

NaH水：水素化ナトリウム

NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム

NaOH：水酸化ナトリウム

NH₃：アンモニア

POBr₃：臭化ホスホリル

POCl₃：塩化ホスホリル

SOCl₂：塩化チオニル

TBAC：テトラブチルアンモニウムクロリド

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

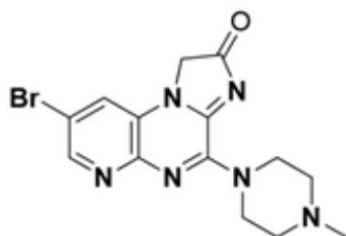
10

20

【0035】

実施例1：8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化2】



30

(a) 7-ブロモ-2-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-b]ピラジンの合成

7-ブロモ-2,3-ジクロロピリド[2,3-b]ピラジン(10.0g、35.9mmol)と1-メチルピペラジン(3.78mL、34.1mmol)をDCM(359mL)に溶解し、TEA(15.0mL、108mmol)を0℃でゆっくり加えた。反応液を室温で15時間攪拌した後、H₂O(250mL)を加え、DCM(250mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex：EtOAc=2：1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物7-ブロモ-2-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン(8.50g、69%)を得た。

40

LC/MS ESI (+): 342 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 4H), 2.65 - 2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

【0036】

(b) N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

7-ブロモ-2-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン(500mg、1.46mmol)とグリコールアミド(131mg、1.

50

75 mmol) を DMF (14.6 mL) に溶解し、無水 K_2CO_3 (303 mg、2.19 mmol) を室温に加えた。反応液を 70 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 % ギ酸を含有する $H_2O : CH_3CN = 70 : 30$) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (351 mg、63%) を得た。

LC/MS ESI (+): 381 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.88 - 3.86 (m, 4H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

10

【0037】

(c) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (351 mg、0.921 mmol) を DMF (18.4 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (2.15 mL、27.6 mmol) 及び TEA (3.85 mL、27.6 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 % ギ酸を含有する $H_2O : CH_3CN = 65 : 35$) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン (207 mg、62%) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

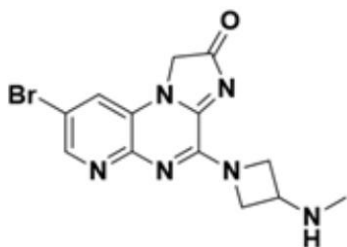
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0038】

実施例 2: 8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

30

【化 3】



(a) tert-ブチル(1-(7-ブロモ-2-クロロピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

40

7-ブロモ-2, 3-ジクロロピリド[2, 3-b]ピラジン (10.0 g、35.9 mmol) と tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート (6.68 g、35.9 mmol) をトルエン (179 mL) に溶解し、TEA (9.99 mL、71.7 mmol) を 0 °C でゆっくり加えた。反応液を 0 °C で 1 時間攪拌し、 H_2O (250 mL) を加え、DCM (250 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 4 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル(1-(7-ブロモ-2-クロロピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート (7.00 g、46%) を得た。

50

LC/MS ESI (+): 428 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

【0039】

(b) tert-ブチル (1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(7-ブロモ-2-クロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (500 mg, 1.17 mmol) とグリコールアミド (105 mg, 1.40 mmol) を DMF (5.83 mL) に溶解し、無水 K_2CO_3 (242 mg, 1.75 mmol) を室温に加えた。反応液を 70 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸を含有する H_2O : CH_3CN = 60 : 40) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル (1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (330 mg, 61%) を得た。

LC/MS ESI (+): 467 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.99 - 4.27 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

【0040】

(c) tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (330 mg, 0.706 mmol) を DMF (7.06 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (1.65 mL, 21.2 mmol) 及び TEA (2.95 mL, 21.2 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸を含有する H_2O : CH_3CN = 65 : 35) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (33.0 mg, 10%) を得た。

LC/MS ESI (+): 449 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 3H), 4.65 (br s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

【0041】

(d) 8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2(1H)-オンの合成

tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (33.0 mg, 0.0730 mmol) を DCM (0.294 mL) に溶解し、TFA (0.169 mL) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。0 °C で反応液に、DIPEA (0.300 mL) を加え、減圧下で溶媒を除去した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジ

ン-2 (1H) -オン (18.0mg、70%) を得た。

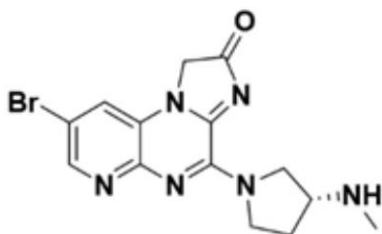
LC/MS ESI (+): 349 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.70 - 3.77 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)

【0042】

実施例3: (R)-8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化4】



10

(a) tert-ブチル(R)-(1-(7-ブロモ-2-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

7-ブロモ-2,3-ジクロロピリド[2,3-b]ピラジン(600mg、2.15mmol)とtert-ブチル(R)-メチル(ピロリジン-3-イル)カルバメート(392mg、1.96mmol)をDCM(19.6mL)に溶解し、TEA(0.818mL、5.87mmol)を0℃でゆっくり加えた。反応液を25℃で1時間攪拌し、H₂O(25.0mL)を加え、DCM(25.0mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex:EtOAc=50:50)により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチル(R)-(1-(7-ブロモ-2-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(582mg、67%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 442 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

30

【0043】

(b) tert-ブチル(R)-(1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(R)-(1-(7-ブロモ-2-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(582mg、1.32mmol)とグリコールアミド(118mg、1.58mmol)をDMF(6.57mL)に溶解し、無水K₂CO₃(273mg、1.97mmol)を室温に加えた。反応液を70℃で1時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含むH₂O:CH₃CN=55:45)とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=50:1)により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチル(R)-(1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(460mg、73%)を得た。

40

LC/MS ESI (+): 481 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

50

【0044】

(c) tert-ブチル (R) - (1 - (8 - ブロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (R) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (460 mg、0.956 mmol) を DMF (9.56 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.371 mL、4.78 mmol) 及び TEA (0.666 mL、4.78 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 % ギ酸を含有する H₂O : C H₃ C N = 40 : 60) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : Me OH = 90 : 10) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 tert-ブチル (R) - (1 - (8 - ブロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (125 mg、28 %) を得た。

LC/MS ESI (+): 463 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

【0045】

(d) (R) - 8 - ブロモ - 4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 2 (1H) - オンの合成

tert-ブチル (R) - (1 - (8 - ブロモ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (125 mg、0.270 mmol) を DCM (1.08 mL) に溶解し、TFA (0.620 mL) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。0 °C で反応液に DIPEA (1.20 mL) を加え、減圧下で溶媒を除去した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : Me OH = 100 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 (R) - 8 - ブロモ - 4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 2 (1H) - オン (81.0 mg、83 %) を得た。

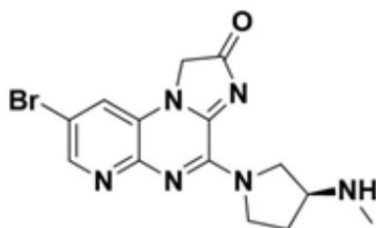
LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H)

【0046】

実施例 4 : (S) - 8 - ブロモ - 4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリド [2, 3 - e] ピラジン - 2 (1H) - オンの合成

【化 5】



(a) tert-ブチル (S) - (1 - (7 - ブロモ - 2 - クロロピリド [2, 3 - b] - ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメートの合成

7 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロピリド [2, 3 - b] ピラジン (300 mg、1.08 mmol) と tert-ブチル (S) - メチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (196 mg、0.978 mmol) を DCM (9.78 mL) に溶解し、TEA (0.4

10

20

30

40

50

0.9 mL、2.93 mmol) を 0 °C でゆっくり加えた。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、H₂O (10.0 mL) を加え、DCM (10.0 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 2 : 1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル (S) - (1 - (7-ブロモ-2-クロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (303 mg、70 %) を得た。

LC/MS ESI (+): 442 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

10

【0047】

(b) tert-ブチル (S) - (1 - (7-ブロモ-2 - (2-ヒドロキシアセトアミド) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (S) - (1 - (7-ブロモ-2-クロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (303 mg、0.684 mmol) とグリコールアミド (61.6 mg、0.821 mmol) を DMF (3.42 mL) に溶解し、無水 K₂CO₃ (142 mg、1.03 mmol) を室温に加えた。反応液を 70 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 60 : 1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル (S) - (1 - (7-ブロモ-2 - (2-ヒドロキシアセトアミド) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (240 mg、73 %) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 481 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

【0048】

30

(c) tert-ブチル (S) - (1 - (8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (S) - (1 - (7-ブロモ-2 - (2-ヒドロキシアセトアミド) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (240 mg、0.499 mmol) を DMF (4.99 mL) に溶解し、メタンホルホルクロリド (0.387 mL、4.99 mmol) 及び TEA (0.695 mL、4.99 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 % ギ酸を含む H₂O : CH₃CN = 40 : 60) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 19 : 1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 tert-ブチル (S) - (1 - (8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (117 mg、51 %) を得た。

40

LC/MS ESI (+): 463 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

【0049】

(d) (S) - 8-ブロモ-4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) イミダ

50

ゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H) -オンの合成

tert-ブチル (S) - (1 - (8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (115 mg、0.248 mmol) を DCM (0.993 mL) に溶解し、TFA (0.570 mL) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。0℃で反応液に DIPEA (1.20 mL) を加え、減圧下で溶媒を除去した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 100:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 (S) - 8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H) -オン (75.0 mg、83%) を得た。

10

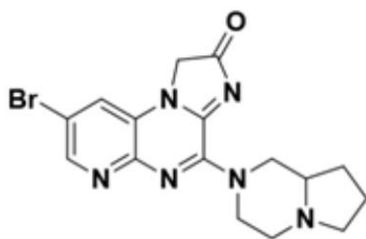
LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H)

【0050】

実施例5: 8-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H) -オンの合成

【化6】



20

(a) 7-ブロモ-2-クロロ-3-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリド [2, 3-b] ピラジンの合成

7-ブロモ-2, 3-ジクロロピリド [2, 3-b] ピラジン (300 mg、1.08 mmol) とオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン (123 mg、0.978 mmol) を DCM (9.78 mL) に溶解し、TEA (0.409 mL、2.93 mmol) を0℃でゆっくり加えた。反応液を25℃で1時間攪拌し、H₂O (10.0 mL) を加え、DCM (10.0 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex: EtOAc = 2:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 7-ブロモ-2-クロロ-3-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン (165 mg、46%) を得た。

30

LC/MS ESI (+): 368 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 12.5, 10.5 Hz, 1H), 2.49 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H)

40

【0051】

(b) N-(7-ブロモ-3-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-2-イル) -2-ヒドロキシアセトアミドの合成

7-ブロモ-2-クロロ-3-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン (163 mg、0.442 mmol) とグリコールアミド (39.8 mg、0.531 mmol) を DMF (4.42 mL) に溶解し

50

、無水 K_2CO_3 (92.0 mg、0.663 mmol) を室温で加えた。反応液を 70 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 %ギ酸を含有する $H_2O : CH_3CN = 75 : 25$) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 N-(7-ブロモ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (75.0 mg、42 %) を得た。

LC/MS ESI (+): 407 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.05 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 12.6, 10.5 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 1H)

10

【0052】

(c) 8-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

N-(7-ブロモ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (74.0 mg、0.182 mmol) を DMF (3.63 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.282 mL、3.63 mmol) 及び TEA (0.507 mL、3.63 mmol) を室温で加えた。反応液を 80 °C で 15 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 %ギ酸を含有する $H_2O : CH_3CN = 70 : 30$) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 9 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 8-ブロモ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン (14.0 mg、20 %) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 389 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 3H), 2.83 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H)

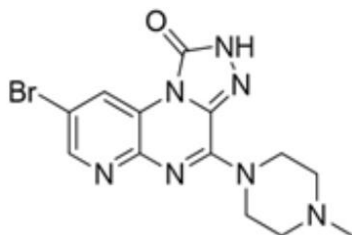
30

【0053】

実施例 6 : 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1(2H)-オンの合成

(a) 7-ブロモ-2-ヒドラジニル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジンの合成

【化 7】



40

【0054】

実施例 1 のステップ (a) で得られた 7-ブロモ-2-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン (250 mg、0.730 mmol) とヒドラジン-水和物 (0.142 mL、2.92 mmol) を EtOH (1.46 mL) に溶解し、室温で 30 分攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣に Et₂O を加え、ろ過し、減

50

圧下で乾燥して、黄色の固体化合物 7-ブロモ-2-ヒドラジニル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2, 3-b] ピラジン (247 mg、100%) を得た。

LC/MS ESI (+): 338 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.01 - 7.45 (m, 1H), 7.09 (br s, 4H), 3.96 - 3.74 (m, 4H), 2.43 (br s, 4H), 2.21 (s, 3H)

【0055】

(b) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1 (2H)-オンの合成

7-ブロモ-2-ヒドラジニル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2, 3-b] ピラジン (100 mg、0.296 mmol) を DMF (1.48 mL) に溶解し、CDI (96.0 mg、0.591 mmol) と TEA (0.0820 mL、0.591 mmol) を加えた。反応液を 65°C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸を含有する H_2O = 100) とアミンシリカ状でカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 80:20) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1 (2H)-オン (5.80 mg、5.4%) を得た。

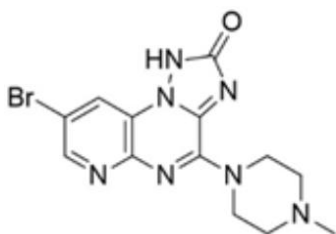
LC/MS ESI (+): 364 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.16 (br s, 1H), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.19 (br s, 4H), 2.49 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0056】

実施例 7: 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジン-2 (1H)-オンの合成

【化 8】



(a) 3-ヒドラジニル-2-ニトロピリジンヒドロフルオリドの合成

3-フルオロ-2-ニトロピリジン (5.56 g、39.1 mmol) とヒドラジン-水和物 (2.28 mL、47.0 mmol) を THF (78.0 mL) に溶解し、室温で 13 時間攪拌した。反応液にヒドラジン-水和物 (0.569 mL、11.7 mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣に Et_2O を加え、ろ過し、減圧下で乾燥して、赤色の固体化合物 3-ヒドラジニル-2-ニトロピリジンヒドロフルオリド (6.55 g、96%) を得た。

LC/MS ESI (+): 155 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.89 (br s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H)

【0057】

(b) 2-(2-ニトロピリジン-3-イル)ヒドラジン-1-カルボキサミドの合成

3-ヒドラジニル-2-ニトロピリジン (3.19 g、20.7 mmol) と KOCN (2.52 g、31.0 mmol) を H_2O (20.7 mL) に溶解し、1N HCl (41.4 mL、41.4 mmol) を加えた。反応液を室温で 30 分攪拌し、 H_2O を加えた。生成された固体をろ過し、減圧下で乾燥して、黄色の固体化合物 2-(2-ニトロピリジン-3-イル)ヒドラジン-1-カルボキサミド (3.79 g、93%) を得た。

LC/MS ESI (+): 198 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 3.8,

1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 6.24 (br s, 2H)

【0058】

(c) 1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの合成

2-(2-ニトロピリジン-3-イル)ヒドラジン-1-カルボキサミド (3.79 g、19.2 mmol) と p-トルエンスルホン酸 (0.366 g、1.92 mmol) をトリエトキシメタン (80.0 mL、481 mmol) に溶解し、120℃で1時間攪拌した。反応液にEtOHを加え、ろ過し、生成された固体を減圧下で乾燥して、黄色の固体化合物 1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (3.05 g、77%) を得た。

10

LC/MS ESI (+): 208 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.78 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H)

【0059】

(d) 2-(4-メトキシベンジル)-1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの合成

1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (3.05 g、14.7 mmol) をDMF (147 mL) に溶解し、60% NaH (0.589 g、14.7 mmol) を0℃でゆっくり加え、30分間攪拌した。4-メトキシベンジルクロリド (2.31 g、14.7 mmol) をDMF (147 mL) に溶解し、0℃で反応液にゆっくり加え、室温で19時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層は塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex: EtOAc = 1:3) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、オレンジ色の固体化合物 2-(4-メトキシベンジル)-1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (3.48 g、72%) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 328 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.01 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

30

【0060】

(e) 1-(2-アミノピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの合成

2-(4-メトキシベンジル)-1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (3.48 g、10.6 mmol) をEtOH (53.2 mL) とH₂O (4.02 mL) に溶解し、Fe (5.94 g、106 mmol) とconc HCl (0.404 mL、13.3 mmol) を室温に加えた。反応液を1時間還流し、室温に冷却した。反応液にMeOHを加え、celiteでろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (EtOAc = 100) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 1-(2-アミノピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (2.33 g、74%) を得た。

40

LC/MS ESI (+): 298 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.62 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)

【0061】

(f) 1-(2-アミノ-5-プロモピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの合成

50

1-(2-アミノピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(2.33g、7.84mmol)をCH₃CN(78.0mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(1.40g、7.84mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex:EtOAc=1:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物1-(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(2.27g、77%)を得た。

LC/MS ESI (+): 376 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

10

【0062】

(g) 8-ブロモピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2,4(1H,5H)-ジオンの合成

1-(2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(1.10g、2.92mmol)を1,2-ジクロロベンゼン(29.2mL)に溶解し、CDI(1.90g、11.7mmol)を加えた。反応液を170℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。反応液にH₂Oを加え、ろ過し、得られた固体化合物を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=85:15)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、コムガルセクの固体化合物8-ブロモピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2,4(1H,5H)-ジオン(181mg、22%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 282 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.92 (br s, 1H), 12.54 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

【0063】

(h) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2(1H)-オンの合成

30

8-ブロモピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2,4(1H,5H)-ジオン(50.0mg、0.177mmol)をPOCl₃(0.496mL、5.32mmol)に溶解し、100℃で3時間30分攪拌した。反応液を0℃で冷却し、1-メチルピペラジン(2.96mL、26.6mmol)をゆっくり加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=80:20)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の化合物8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2(1H)-オン(7.60mg、12%)を得た。

LC/MS ESI (+): 364 (M+1)

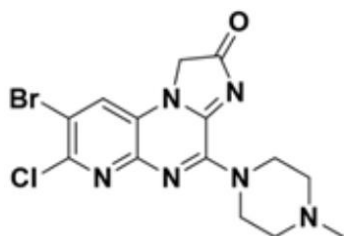
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.59 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 4.22 (br s, 4H), 2.51 - 2.47 (m, 4H), 2.18 (br s, 3H)

【0064】

実施例8: 8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化 9】



(a) 5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミンの合成

6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.00 g、5.76 mmol) を DMF (19.2 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (1.13 g、6.34 mmol) を室温で加えた。反応液を室温で3時間攪拌し、H₂O (19.2 mL) を加え、生成された固体をろ過し、減圧下で乾燥して、黄色の固体化合物 5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.27 g、87%) を得た。

LC/MS ESI (+): 252 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.64 (s, 1H), 8.51 - 8.18 (m, 2H)

【0065】

(b) 5-ブロモ-6-クロロピリジン-2, 3-ジアミンの合成

5-ブロモ-6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.27 g、5.03 mmol) を EtOH (4.02 mL) と H₂O (1.01 mL) に溶解し、Fe (2.81 g、50.3 mmol) 及び conc HCl (0.0760 mL、2.52 mmol) を室温で加えた。反応液を 100 °C で1時間攪拌し、室温に冷却し、反応液を celite でろ過した後減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、灰色の固体化合物 5-ブロモ-6-クロロピリジン-2, 3-ジアミン (1.03 g、92%) を得た。

LC/MS ESI (+): 222 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.93 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.09 (s, 2H)

【0066】

(c) 7-ブロモ-6-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオンの合成

5-ブロモ-6-クロロピリジン-2, 3-ジアミン (1.03 g、4.63 mmol) をシュウ酸ジエチル (9.26 mL、4.63 mmol) に溶解し、130 °C で20時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物 7-ブロモ-6-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン (1.19 g、93%) を得た。

LC/MS ESI (+): 276 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.65 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)

【0067】

(d) 7-ブロモ-2, 3, 6-トリクロロピリド [2, 3-b] ピラジンの合成

7-ブロモ-6-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-2, 3-ジオン (506 mg、1.83 mmol) に POCl₃ (6.10 mL、1.83 mmol) を加え、130 °C で15時間攪拌した。反応液を0 °C で冷却し、氷水 (12.0 mL) をゆっくり加え、生成された固体をろ過し、H₂O で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物 7-ブロモ-2, 3, 6-トリクロロピリド [2, 3-b] ピラジン (417 mg、73%) を得た。

LC/MS ESI (+): 312 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.20 (s, 1H)

【0068】

(e) 7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド

10

20

30

40

50

[2, 3-b] ピラジンの合成

7-ブロモ-2, 3, 6-トリクロロピリド [2, 3-b] ピラジン (417 mg、1.33 mmol) を DMF (4.44 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.295 mL、2.66 mmol) を 0 °C でゆっくり加えた。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、H₂O (5.00 mL) を加え、EtOAc (10.0 mL) で抽出した。有機層を H₂O と塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン (195 mg、39%) を得た。

10

LC/MS ESI (+): 376 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 2.64 - 2.62 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)

【0069】

(f) N-(7-ブロモ-6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン (195 mg、0.517 mmol) とグリコールアミド (46.6 mg、0.621 mmol) を DMF (5.17 mL) に溶解し、無水 K₂CO₃ (107 mg、0.776 mmol) を室温に加えた。反応液を 70 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含む H₂O: CH₃CN = 70:30) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 N-(7-ブロモ-6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (115 mg、54%) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 415 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.35 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 4H), 2.48 - 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0070】

30

(g) 8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オンの合成

N-(7-ブロモ-6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (115 mg、0.277 mmol) を DMF (5.53 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.645 mL、8.30 mmol) 及び TEA (1.16 mL、8.30 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 2 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含む H₂O: CH₃CN = 60:40) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 9:1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オン (51.0 mg、46%) を得た。

40

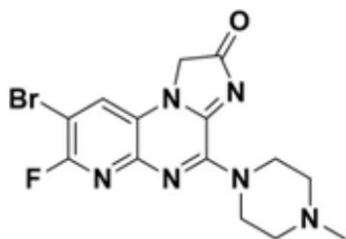
LC/MS ESI (+): 397 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.50 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 2.48 - 2.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0071】

実施例 9: 8-ブロモ-7-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オンの合成

【化 10】



【0072】

実施例 8 で得られた 8-ブロモ-7-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン(80.0 mg、0.201 mmol)を DMSO(2.01 mL)に溶解し、CsF(92.0 mg、0.604 mmol)を室温に加えた。反応液を 90℃で 1 時間攪拌し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1% TFA を含有する H₂O:CH₃CN=65:35)とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=9:1)とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 8-ブロモ-7-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オン(5.50 mg、7.2%)を得た。

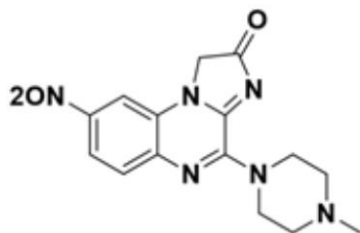
LC/MS ESI (+): 381 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 4H), 2.49 - 2.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0073】

実施例 10: 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

【化 11】



(a) 2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル)アセトアミドの合成

3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノキサリン(490 mg、1.59 mmol)とグリコールアミド(143 mg、1.91 mmol)を DMF(15.9 mL)に溶解し、無水 K₂CO₃(330 mg、2.39 mmol)を室温に加えた。反応液を 70℃で 1 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する H₂O:CH₃CN=70:30)とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル)アセトアミド(345 mg、63%)を得た。

LC/MS ESI (+): 347 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 4H), 2.50 - 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0074】

(b) 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

10

20

30

40

50

ノキサリン-2 (1H)-オンの合成

2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル)アセトアミド (345 mg、0.996 mmol) を DMF (9.96 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (2.32 mL、29.9 mmol) 及び TEA (4.17 mL、29.9 mmol) を室温に加えた。反応液を 80 °C で 2 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含有する H₂O : CH₃CN = 60 : 40) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オン (150 mg、46%) を得た。

10

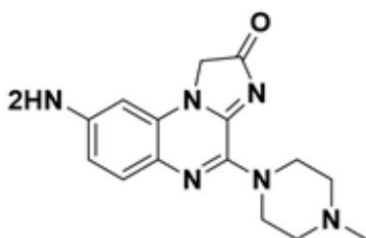
LC/MS ESI (+): 329 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 4H), 2.43 - 2.41 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)

【0075】

実施例 11 : 8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オンの合成

【化 12】



20

【0076】

実施例 10 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オン (105 mg、0.320 mmol) を EtOH (2.56 mL) と H₂O (0.640 mL) に溶解し、Fe (179 mg、3.20 mmol) 及び conc HCl (0.00486 mL、0.160 mmol) を室温で加えた。反応液を 100 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、反応液を celite でろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オン (85.0 mg、89%) を得た。

30

LC/MS ESI (+): 299 (M+1)

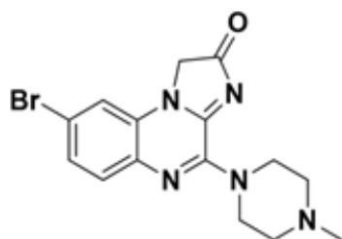
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 4H), 2.49 - 2.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

40

【0077】

実施例 12 : 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オンの合成

【化 13】



(a) 3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノキサリンの合成

2, 3-ジクロロ-6-ニトロキノキサリン (2.40 g、9.83 mmol) を DCM (98.0 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (2.74 mL、24.6 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過して不溶性物質を除去した。有機層に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、DCM (250 mL) で抽出した。有機層を H₂O、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 2 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノキサリン (2.06 g、68%) を得た。

LC/MS ESI (+): 308 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (br s, 4H), 2.67 - 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

【0078】

(b) 2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル) アセトアミドの合成

3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロキノキサリン (2.06 g、6.69 mmol) とグリコールアミド (0.603 g、8.03 mmol) を DMF (66.9 mL) に溶解し、無水 K₂CO₃ (1.39 g、10.0 mmol) を室温に加えた。反応液を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、EtOAc (160 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 93 : 7) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル) アセトアミド (1.08 g、47%) を得た。

LC/MS ESI (+): 347 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 4H), 2.50 - 2.48 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0079】

(c) 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オンの合成

2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-ニトロキノキサリン-2-イル) アセトアミド (1.08 g、3.12 mmol) を DMF (31.2 mL) に溶解し、TEA (4.35 mL、31.2 mmol) とメタンスルホンクロリド (2.43 mL、31.2 mmol) を加えた。混合液を 80 °C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAc (170 mL) で抽出した。有機層を H₂O、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 90 : 10) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オン (

539 mg、53%)を得た。

LC/MS ESI (+): 329 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.88 - 3.86 (m, 4H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0080】

(d) 8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-ニトロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(539 mg、1.64 mmol)をEtOH(13.1 mL)とH₂O(3.28 mL)に溶解し、Fe(917 mg、16.4 mmol)とconc HCl(0.0249 mL、0.821 mmol)を加えた。反応液を2時間還流し、室温に冷却した。反応液にMeOHを加え、celiteでろ過し、減圧下で蒸留した。残渣に飽和NaHCO₃水溶液を加え、EtOAc(80.0 mL)で抽出した。有機層をH₂O、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex: EtOAc = 1:2)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(312 mg、64%)を得た。

LC/MS ESI (+): 299 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 4H), 2.49 - 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0081】

(e) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

8-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(200 mg、0.670 mmol)をCH₃CN(4.47 mL)に溶解し、亜硝酸tert-ブチル(0.177 mL、1.34 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液にCuBr₂(150 mg、0.670 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に亜硝酸tert-ブチル(0.177 mL、1.34 mmol)を加え、室温で1時間30分攪拌した。反応液を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O: CH₃CN = 60:40)とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex: EtOAc = 1:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(31.0 mg、13%)を得た。

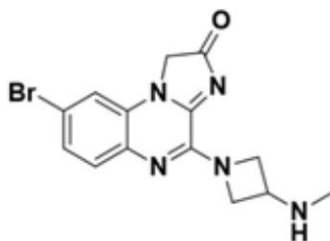
LC/MS ESI (+): 362 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0082】

実施例13: 8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イルイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

【化 1 4】



(a) tert-ブチル (1-(3-クロロ-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

2, 3-ジクロロ-6-ニトロキノキサリン (2.40 g、9.83 mmol) を DCM (98.0 mL) に溶解し、TEA (2.74 mL、19.7 mmol) と tert-ブチルアゼチジン-3-イル (メチル) カルバメート塩酸塩 (4.38 g、19.7 mmol) を加え、混合液を室温で2時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、DCM (120 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex: EtOAc = 4:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル (1-(3-クロロ-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (1.66 g、43%) を得た。

LC/MS ESI (+): 394 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.74 (br s, 2H), 4.55 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

【0083】

(b) tert-ブチル (1-(3-(2-ヒドロキシアセトアミド)-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(3-クロロ-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (1.66 g、4.22 mmol) とグリコールアミド (0.380 g、5.06 mmol) を DMF (42.2 mL) に溶解し、無水 K₂CO₃ (0.874 g、6.32 mmol) を加えた。反応液を70℃で2時間攪拌し、室温に冷却した。反応液に水を加え、EtOAc (110 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (EtOAc = 100) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物 tert-ブチル (1-(3-(2-ヒドロキシアセトアミド)-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (988 mg、54%) を得た。

LC/MS ESI (+): 433 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.07 - 4.15 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

【0084】

(c) tert-ブチルメチル (1-(8-ニトロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(3-(2-ヒドロキシアセトアミド)-6-ニトロキノキサリン-2-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (899 mg、2.08 mmol) を DMF (20.8 mL) に溶解し、TEA (1.74 mL、12.5 mmol) とメタンスルホンクロリド (0.583 mL、7.48 mmol) を加え、混合液を50℃で22時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAc (120 mL) で抽出した。有機層を H₂O、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、

ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 3 : 2) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチルメチル (1-(8-ニトロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート (691 mg、80%) を得た。

LC/MS ESI (+): 415 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.12 - 4.15 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

【0085】

(d) tert-ブチル (1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチルメチル (1-(8-ニトロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) カルバメート (629 mg、1.52 mmol) を EtOH (12.1 mL) と H_2O (3.04 mL) に溶解し、Fe (848 mg、15.2 mmol) と conc HCl (0.0231 mL、0.759 mmol) を加えた。反応液を1時間40分還流し、室温に冷却した。反応液に MeOH を加え、celite でろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 1 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 tert-ブチル (1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (436 mg、75%) を得た。

LC/MS ESI (+): 385 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.30 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

【0086】

(e) tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (408 mg、1.06 mmol) を CH_3CN (7.08 mL) に溶解し、亜硝酸 tert-ブチル (0.281 mL、2.12 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に CuBr_2 (237 mg、1.06 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含有する H_2O : CH_3CN = 35 : 65) とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 7 : 2) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (61.0 mg、13%) を得た。

LC/MS ESI (+): 448 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.85 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.09 - 4.83 (m, 1H), 4.55 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

【0087】

(f) 8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H) -オンの合成

tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1,

2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (61.0 mg、0.136 mmol) を DCM (0.580 mL) に溶解し、TFA (0.335 mL) を加えた。反応液を室温で 21 時間攪拌し、DIPEA (0.760 mL) を 0℃ で加えた、30 分間攪拌した。反応液をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (EtOAc = 100) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H) -オン (27.0 mg、54%) を得た。

LC/MS ESI (+): 348 (M+1)

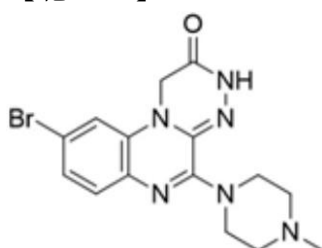
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 9.5, 7.7 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)

10

【0088】

実施例 14: 9-ブロモ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) -1H-[1, 2, 4] トリアジノ [4, 3-a] キノキサリン-2 (3H) -オンの合成

【化15】



20

(a) 6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキノキサリン-2, 3-ジオンの合成

4-ブロモベンゼン-1, 2-ジアミン (3.68 g、19.7 mmol) をシュウ酸ジエチル (85.0 mL、620 mmol) に溶解し、120℃ で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、EtOH を加えた。生成された固体を減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物 6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキノキサリン-2, 3-ジオン (4.64 g、98%) を得た。

LC/MS ESI (+): 241 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.99 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 7.07 - 7.05 (m, 1H)

30

【0089】

(b) 6-ブロモ-2, 3-ジクロロキノキサリンの合成

6-ブロモ-1, 4-ジヒドロキノキサリン-2, 3-ジオン (4.64 g、19.3 mmol) を POCl₃ (96.4 mL、1.03 mol) に溶解し、N, N-ジメチルアニリン (3.52 mL、27.8 mmol) を加えた。反応液を 150℃ で 67 時間攪拌し、0℃ で冷却し、H₂O をゆっくり加えた。生成された固体をろ過し、H₂O で洗浄し、ろ液を減圧下で乾燥して、黄色の固体化合物 6-ブロモ-2, 3-ジクロロキノキサリン (3.53 g、66%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H)

40

【0090】

(c) 6-ブロモ-2-クロロ-3-ヒドラジニルキノキサリンの合成

6-ブロモ-2, 3-ジクロロキノキサリン (724 mg、2.60 mmol) を EtOH (26.0 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.190 mL、3.91 mmol) を加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣に DCM を加え、生成された固体をろ過し、DCM で洗浄し、ろ液を減圧下で乾燥した。濾過させた固体をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex: EtOAc = 3:2) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 6-ブロモ-2-クロロ-3-ヒドラジニルキノキサリン (179 mg、25%) を得た。

LC/MS ESI (+): 273 (M+1)

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.17 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H)

【0091】

(d) (Z)-N'-(7-ブロモ-3-クロロキノキサリン-2(1H)-イリデン)-2-クロロアセトヒドラジドの合成

6-ブロモ-2-クロロ-3-ヒドラジニルキノキサリン(179 mg、0.654 mmol)をDMF(6.54 mL)に溶解し、クロロアセチルクロリド(0.0524 mL、0.654 mmol)を加えた。反応液を室温で40分間攪拌し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=50:50$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物(Z)-N'-(7-ブロモ-3-クロロキノキサリン-2(1H)-イリデン)-2-クロロアセトヒドラジド(215 mg、94%)を得た。

10

LC/MS ESI (+): 349 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.53 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H)

【0092】

(e) 9-ブロモ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-[1,2,4]トリアジノ[4,3-a]キノキサリン-2(3H)-オンの合成

(Z)-N'-(7-ブロモ-3-クロロキノキサリン-2(1H)-イリデン)-2-クロロアセトヒドラジド(87.0 mg、0.249 mmol)を1,4-ジオキサン(2.49 mL)に溶解し、DBU(0.0187 mL、0.124 mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間30分攪拌し、室温に冷却した。反応液に1-メチルピペラジン(0.277 mL、2.49 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=60:40$)とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=90:10)とアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=97:3)と逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=60:40$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物9-ブロモ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-[1,2,4]トリアジノ[4,3-a]キノキサリン-2(3H)-オン(1.10 mg、1.1%)を得た。

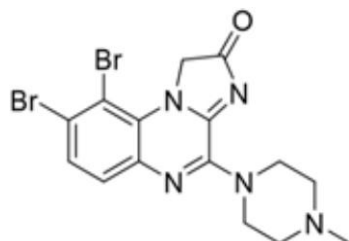
20

30

LC/MS ESI (+): 377 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.96 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 2.34 - 2.32 (m, 4H), 2.13 (s, 3H) 実施例 15: 8, 9-ジブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

【化16】



40

実施例 12 の精製手順にて表題化合物を得た。

LC/MS ESI (+): 440 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H)

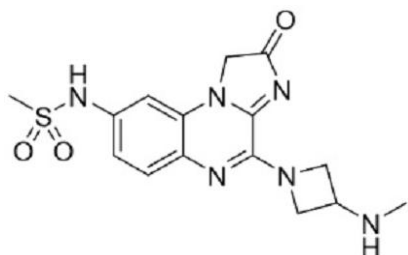
【0093】

実施例 16: N-(4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-

50

1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-8-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化17】



10

(a) tert-ブチルメチル(1-(8-(メチルスルホンアミド)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメートの合成

tert-ブチル(1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ティヒドゥロイマダジョ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(100mg、0.260mmol)をピリジン(867μL)に溶解し、メタンスルホンクロリド(26.4μL、0.338mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、H₂O(50.0mL)を加え、EtOAc(50.0mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex:EtOAc=1:1)により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチルメチル(1-(8-(メチルスルホンアミド)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(86.0mg、71%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 463 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.09 - 4.71 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 6.3, 9.7 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

【0094】

(b) N-(4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-8-イル)メタンスルホンアミドの合成

tert-ブチルメチル(1-(8-(メチルスルホンアミド)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(86.0mg、0.186mmol)をDCM(1.86mL)に溶解し、TFA(430μL、5.58mmol)を加えた。反応液を室温で1時間30分攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、DCM(50.0mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=9:1)により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物N-(4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-8-イル)メタンスルホンアミド(44.0mg、65%)を得た。

40

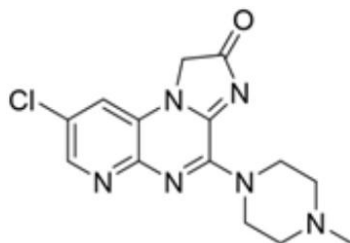
LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

【0095】

実施例17: 8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[2, 3-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化 18】



(a) 2,7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジンの合成

10

2,3,7-トリクロロピリド [2,3-b]ピラジン (200 mg、0.853 mmol) を DCM (4.26 mL) に溶解し、TEA (238 μ L、1.70 mmol) 及び 1-メチルピペラジン (104 μ L、0.938 mmol) を室温で加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 1 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物 2,7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン (61.0 mg、44%) を得た。

LC/MS ESI (+): 298 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.82 (brs, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)

20

【0096】

(b) N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

2,7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン (61.0 mg、0.250 mmol) を DMF (2.05 mL) に溶解し、グリコールアミド (23.0 mg、0.307 mmol) と無水 K_2CO_3 (42.4 mg、0.307 mmol) を室温で加えた。反応液を 70 $^\circ\text{C}$ で 1 時間 30 分攪拌した。反応液を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸を含有する H_2O : CH_3CN = 80 : 20) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物 N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (55.0 mg、70%) を得た。

30

LC/MS ESI (+): 337 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (brs, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0097】

(c) 8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [2,3-e]ピラジン-2 (1H)-オンの合成

N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (55.0 mg、0.163 mmol) を DMF (1.63 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (191 μ L、2.45 mmol) 及び TEA (341 μ L、2.45 mmol) を室温で加えた。反応液を 70 $^\circ\text{C}$ で 6 時間 30 分攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、EtOAc (50.0 mL) で抽出した。有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 9 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物 8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [2,3-e]ピラジン-2 (1H)-オン (9.30 mg、13%) を得た。

40

LC/MS ESI (+): 319 (M+1)

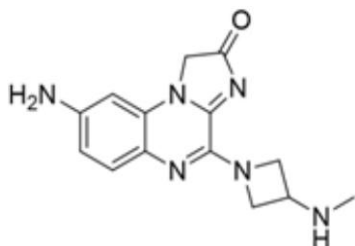
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

【0098】

実施例 18 : 8-アミノ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

【化19】



10

tert-ブチル(1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(100 mg、0.260 mmol)をDCM(2.60 mL)に溶解し、TFA(100 μ L、1.30 mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、DCM(50.0 mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=9:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物8-アミノ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(40.0 mg、54%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 285 (M+1)

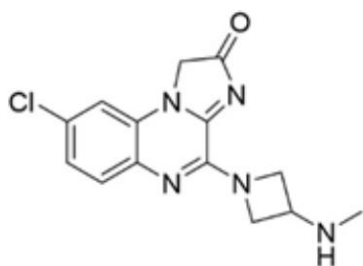
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)

【0099】

実施例 19 : 8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オンの合成

30

【化20】



(a) tert-ブチル(1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

40

tert-ブチル(1-(8-アミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(300 mg、0.780 mmol)をCH₃CN(7.80 mL)に溶解し、硝酸tert-ブチル(124 μ L、0.936 mmol)、p-トルエンスルホン酸(178 mg、0.936 mmol)、CuCl₂(10.5 mg、0.0780 mmol)及びTBAC(260 mg、0.936 mmol)を室温に加えた。反応液を40℃で22時間攪拌した。反応液を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=65:35)により精製して生成物を含有する画分を合わせて減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex:EtOAc=3

50

: 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 *tert*-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (60.0 mg、19%) を得た。

LC/MS ESI (+): 404 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.11 - 4.81 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 6.0, 10.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【0100】

(b) 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オンの合成

tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (60.0 mg、0.194 mmol) を DCM (1.48 mL) に溶解し、TFA (114 μL、1.48 mmol) を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、DCM (50.0 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 9:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ) アゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] キノキサリン-2 (1H)-オン (36.0 mg、80%) を得た。

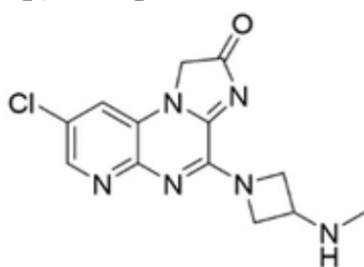
LC/MS ESI (+): 304 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55 (dd, J = 7.5, 9.3 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 4.8, 9.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)

【0101】

実施例 20: 8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ) アゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オンの合成

【化21】



(a) *tert*-ブチル (1-(2, 7-ジクロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

2, 3, 7-トリクロロピリド [2, 3-b] ピラジン (267 mg、1.13 mmol) を DCM (11.4 mL) に溶解し、TEA (0.952 mL、6.83 mmol) と *tert*-ブチルアゼチジン-3-イル (メチル) カルバメート塩酸塩 (279 mg、1.25 mmol) を加え、混合液を室温で1時間攪拌した。反応液をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex: EtOAc = 1:1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物 *tert*-ブチル (1-(2, 7-ジクロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (94.0 mg、21%) を得た。

LC/MS ESI (+): 384 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.22 - 4.90 (m, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【0102】

(b) tert-ブチル (1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (1-(2, 7-ジクロロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (94.0 mg, 0.245 mmol) を DMF (2.44 mL) に溶解し、グリコールアミド (27.5 mg, 0.367 mmol) と無水 K_2CO_3 (50.7 mg, 0.367 mmol) を室温に加えた。反応液を 70℃ で 1 時間攪拌した。反応液を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1% ギ酸を含有する $H_2O : CH_3CN = 45 : 55$) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、象牙色の固体化合物 tert-ブチル (1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (66.0 mg, 63%) を得た。

10

LC/MS ESI (+): 423 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.09 - 4.88 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 - 4.17 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

【0103】

(c) tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメートの合成

20

tert-ブチル (1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (66.0 mg, 0.156 mmol) を DMF (1.56 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (182 μ L, 2.34 mmol) 及び TEA (326 μ L, 2.34 mmol) を室温に加えた。反応液を 70℃ で 3 時間 30 分攪拌した。反応液に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、EtOAc (50.0 mL) で抽出した。有機層を H_2O 及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー ($n-Hex : EtOAc = 1 : 1$) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (11.0 mg, 17%) を得た。

30

LC/MS ESI (+): 405 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.68 (brs, 2H), 4.51 (brs, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

【0104】

(d) 8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オンの合成

40

tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) (メチル) カルバメート (11.0 mg, 0.0270 mmol) を DCM (272 μ L) に溶解し、TFA (10.4 μ L, 0.136 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間 30 分攪拌した。反応液に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、DCM (50.0 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 9 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-クロロ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [2, 3-e] ピラジン-2 (1H)-オン (5.90 mg, 70%) を得た。

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

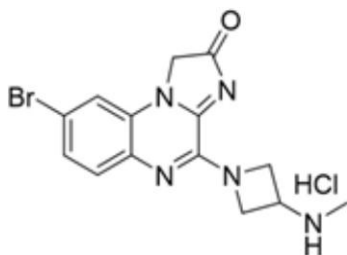
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.65 (brs, 2H), 4.20 (brs, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)

【0105】

実施例 21：8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン塩酸塩の合成

【化22】



10

8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン(10.0 mg、0.0290 mmol)を CH_3CN (0.500 mL)と H_2O (0.500 mL)に溶解し、1N HCl (0.0290 mL、0.0290 mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、凍結乾燥して、象牙色の固体化合物8-ブロモ-4-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]キノキサリン-2(1H)-オン塩酸塩(11.0 mg、100%)を得た。

20

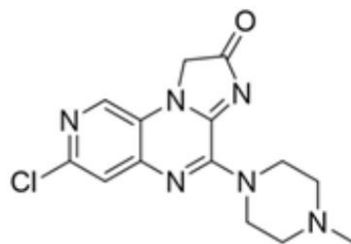
LC/MS ESI (+): 348 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.48 (brs, 2H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 2.60 (brt, J = 5.3 Hz, 3H)

【0106】

実施例 22：3-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[4, 3-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

【化23】



30

(a) 7-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド[3, 4-b]ピラジン-2, 3-ジオンの合成

6-クロロピリジン-3, 4-ジアミン(1.00 g、6.97 mmol)とシュウ酸ジエチル(30.0 mL、219 mmol)の懸濁液を120℃で18時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、 EtOH と $n\text{-Hex}$ で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物7-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド[3, 4-b]ピラジン-2, 3-ジオン(1.22 g、89%)を得た。

40

LC/MS ESI (+): 198 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.26 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)

【0107】

(b) 3, 7-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジンの合成

7-クロロ-1, 4-ジヒドロピリド[3, 4-b]ピラジン-2, 3-ジオン(20

50

0 mg、1.01 mmol)とSOCl₂ (2.95 mL、40.5 mmol)の懸濁液にDMF (7.84 μL、0.101 mmol)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮して、2, 3, 7-トリクロロピリド [3, 4-b] ピラジンを得た。得られた2, 3, 7-トリクロロピリド [3, 4-b] ピラジンをDCM (10.1 mL)に溶解し、1-メチルピペラジン (282 μL、2.53 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、淡黄色の固体化合物3, 7-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [3, 4-b] ピラジン (220 mg、73%)を得た。

LC/MS ESI (+): 298 (M+1)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.70 (brd, J = 5.0 Hz, 4H), 3.37 - 3.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0108】

(c) N-(7-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [3, 4-b] ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

3, 7-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [3, 4-b] ピラジン (220 mg、0.738 mmol)をDMF (3.69 mL)に溶解し、グリコールアミド (66.5 mg、0.885 mmol)とK₂CO₃ (153 mg、1.11 mmol)を室温に加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、H₂OとEt₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物N-(7-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [3, 4-b] ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (175 mg、71%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 337 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.59 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (brs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)

【0109】

(d) 3-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [4, 3-e] ピラジン-8 (9H)-オンの合成

N-(7-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [3, 4-b] ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (175 mg、0.520 mmol)をDMF (3.46 mL)に溶解し、メタンスルホニルクロリド (607 μL、7.79 mmol)とTEA (1.09 mL、7.79 mmol)を室温に加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂OとEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 30:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、淡黄色の固体化合物3-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリド [4, 3-e] ピラジン-8 (9H)-オン (115 mg、69%)を得た

30

LC/MS ESI (+): 319 (M+1)

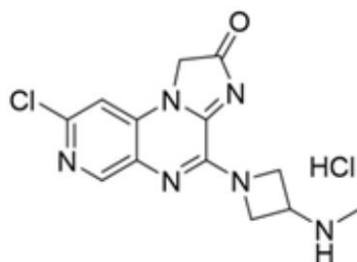
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H)

【0110】

実施例23: 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イルイミダゾ [1, 2-a] ピリド [3, 4-e] ピラジン-2 (1H)-オン塩酸塩の合成

【化 2 4】



(a) N-(3,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

7-クロロ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-2,3-ジオン (1.00 g、5.06 mmol) と SOCl₂ (12.9 mL、177 mmol) の懸濁液に、室温で DMF (0.0780 mL、1.01 mmol) を加え、100℃で5時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮して、2,3,7-トリクロロピリド[3,4-b]ピラジンを得た。得られた2,3,7-トリクロロピリド[3,4-b]ピラジンとグリコールアミド (760 mg、10.1 mmol) を DMF (16.9 mL) に溶解し、DIPEA (1.76 mL、10.1 mmol) を加え、反応液を80℃で1時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、H₂O と EtOAc を加え、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (n-Hex : EtOAc = 1 : 1) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、淡黄色の固体化合物 N-(3,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (140 mg、10%) を得た。

LC/MS ESI (+): 273 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H)

【0111】

(b) tert-ブチル(1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3,4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

N-(3,7-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド (140 mg、0.513 mmol) と tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート塩酸塩 (171 mg、0.769 mmol) を DMF (2.56 mL) に溶解し、TEA (286 μL、2.05 mmol) を室温に加えた。反応液を室温で30分撹拌し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含む H₂O : CH₃CN = 95 : 5 ~ 0 : 100) により精製し、生成物を含む画分を集め、蒸発して、淡い茶色の固体化合物 tert-ブチル(1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3,4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート (150 mg、69%) を得た。

LC/MS ESI (+): 423 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.89 (m, 3H), 4.67 - 4.14 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

【0112】

(c) tert-ブチル(1-(8-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリド[3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(1-(7-クロロ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3,4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート (140 mg、0.331 mmol) とメタンスルホニルクロリド (387 μL、4.97 mmol) を DMF (2.21 mL) に溶解し、ピリジン (26.8 μL) を室温に加え、

反応液を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー (0.1 %ギ酸を含有する H₂O : CH₃CN = 95 : 5 ~ 0 : 100) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバメート (72.0 mg、54 %) を得た。

LC/MS ESI (+): 405 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 - 4.91 (m, 1H), 4.60 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

10

【0113】

(d) 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オン塩酸塩の合成

tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバメート (70.0 mg、0.173 mmol) を DCM (1.73 mL) に溶解し、TFA (265 μL、3.46 mmol) を加え、反応液を室温で 40 分攪拌した。1N HCl を加え、反応液を EtOAc で洗浄し、1N NaOH で中和し、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オン塩酸塩 (13.0 mg、22 %) を得た。

20

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

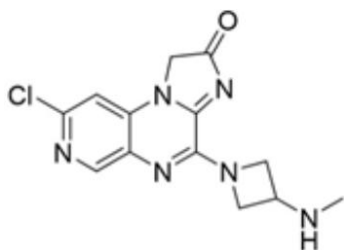
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.26 (brs, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 - 4.49 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 3H)

【0114】

実施例 24 : 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オンの合成

30

【化25】



tert-ブチル (1-(8-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバメート (30.0 mg、0.0740 mmol) を DCM (741 μL) に溶解し、TFA (113 μL、1.48 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分攪拌した。反応液をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-クロロ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オン (11.0 mg、49 %) を得た。

40

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

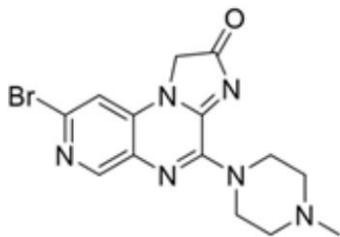
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.63 - 4.30 (m, 2H), 4.17 - 3.87 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)

【0115】

50

実施例 25：8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[3,4-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化 26】



10

(a) 7-ブロモ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-2,3-ジオンの合成

6-ブロモピリジン-3,4-ジアミン(1.00g、5.32mmol)とシュウ酸ジエチル(22.9mL、168mmol)の懸濁液を120℃で14時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、EtOHとn-Hexで洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物7-ブロモ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-2,3-ジオン(1.10g、85%)を得た。

LC/MS ESI (+): 242 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.16 (brs, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H)

【0116】

20

(b) N-(7-ブロモ-3-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

7-ブロモ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-2,3-ジオン(600mg、2.48mmol)とSOCl₂(7.23mL、99.0mmol)の懸濁液に、DMF(77.0μL、0.992mmol)を室温に加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮して、7-ブロモ-2,3-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジンを得た。得られた7-ブロモ-2,3-ジクロロピリド[3,4-b]ピラジンとグリコールアミド(111mg、1.48mmol)をスルホラン(8.23mL)に溶解し、DIPEA(473μL、2.72mmol)を加え、反応液を60℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂OとEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(n-Hex:EtOAc=1:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、淡黄色の固体化合物N-(7-ブロモ-3-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(105mg、14%)を得た。

30

LC/MS ESI (+): 317 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H)

【0117】

40

(c) N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

N-(7-ブロモ-3-クロロピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(40.0mg、0.126mmol)をDMF(630μL)に溶解し、1-メチルピペラジン(28.0μL、0.252mmol)を加え、反応液を60℃で10分攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂OとEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥、ろ過した後減圧下で蒸留して淡い茶色の固体化合物N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(42.0mg、87%)を得た。

LC/MS ESI (+): 381 (M+1)

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.71 - 8.70 (s, 1H), 7.72 - 7.71 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 4H), 2.48 - 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

【0118】

(d) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

N-(7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(42.0 mg、0.110 mmol)をDMF(551 μL)に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド(129 μL 、1.65 mmol)とピリジン(267 μL 、3.31 mmol)を加え、反応液を80℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=95:5\sim 0:100$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン(2.00 mg、5%)を得た。

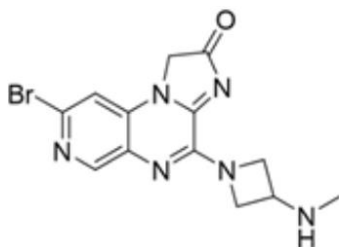
LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.70 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 2.51 - 2.46 (m, 4H), 2.21 - 2.19 (m, 3H)

【0119】

実施例26: 8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オンの合成

【化27】



(a) tert-ブチル(1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3, 4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

N-(7-ブロモ-3-クロロピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(66.0 mg、0.208 mmol)とtert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート塩酸塩(69.4 mg、0.312 mmol)をDMF(1.04 mL)に溶解し、TEA(116 μL 、0.831 mmol)を室温に加えた。反応液を室温で30分攪拌し、逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=95:5\sim 0:100$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物tert-ブチル(1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3, 4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(82.0 mg、84%)を得た。

LC/MS ESI (+): 467 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.63 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 4.89 (m, 3H), 4.71 - 4.21 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

【0120】

(b) tert-ブチル(1-(8-ブロモ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(1-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[3, 4-b]ピラジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(8

0.0 mg、0.171 mmol)をDMF (856 μ L)に溶解し、メタンスルホニルクロリド (200 μ L、2.57 mmol)とピリジン (415 μ L、5.14 mmol)を室温に加え、反応液を80 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、逆相シリカでのコルムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=95:5~0:100)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバメート (64.0 mg、83%)を得た。

LC/MS ESI (+): 449 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.03 - 4.73 (m, 1H), 4.68 - 4.14 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

10

【0121】

(c) 8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イルイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オンの合成

tert-ブチル (1-(8-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル) (メチル)カルバメート (62.0 mg、0.138 mmol)をDCM (920 μ L)に溶解し、TFA (211 μ L、2.76 mmol)を加え、反応液を室温で30分攪拌した。反応液をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=20:1)とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=20:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物8-ブロモ-4-(3-メチルアミノ)アゼチジン-1-イルイミダゾ [1,2-a]ピリド [3,4-e]ピラジン-2 (1H)-オン (32.0 mg、66%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 349 (M+1)

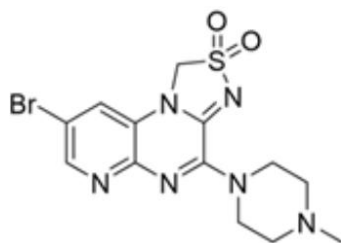
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 - 4.27 (m, 2H), 4.23 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)

【0122】

実施例27: 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピリド [2,3-e] [1,2,4]チアジアゾールで [4,3-a]ピラジン2,2-ジオキシドの合成

30

【化28】



(a) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン-2-アミンの合成

40

7-ブロモ-2-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン (420 mg、1.22 mmol)と2MのNH₃ IPA溶液 (6.13 mL、12.2 mmol)の懸濁液を100 $^{\circ}$ Cで21時間攪拌した。反応液にn-Hexを加え、生成された固体をろ過し、減圧下で乾燥して、白色の固体化合物7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド [2,3-b]ピラジン-2-アミン (372 mg、94%)を得た。

LC/MS ESI (+): 323 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (brs, 2H), 3.57 (brs, 4H), 2.67 (brs, 4H), 2.41 (s, 3H)

【0123】

50

(b) 8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアゾールで[4, 3-a]ピラジン2, 2-ジオキシドの合成
7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-アミン(270mg、0.835mmol)をピリジン(2.78mL)に溶解し、0℃でクロロメタンスルホニルクロリド(1.51mL、16.7mmol)を加えた。反応液を室温で17時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留した。残渣をシリカ上でのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=9:1)により精製して生成物を含有する画分を集め、蒸発した。残渣をplate TLC(EtOAc:MeOH=9:1)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発した。残渣をEt₂Oで30分攪拌し、ろ過して、黄色固体化合物8-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアゾールで[4, 3-a]ピラジン2, 2-ジオキシド(6.50mg、2%)を得た。

10

LC/MS ESI (+): 399 (M+1)

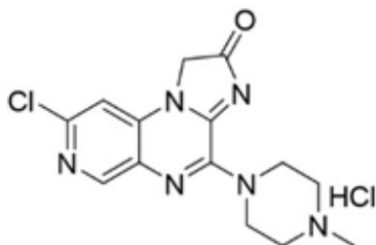
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.30 (brs, 4H), 2.59 (brt, J = 4.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H)

【0124】

実施例28: 8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩の合成

20

【化29】



(a) N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

30

N-(3, 7-ジクロロピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(190mg、0.696mmol)をDMF(2.32mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(155μL、1.39mmol)を加え、反応液を60℃で30分攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂OとEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥、ろ過した後減圧下で蒸留して、淡茶色の固体化合物N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(220mg、94%)を得た。

LC/MS ESI (+): 337 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)

40

【0125】

(b) 8-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 4-e]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩の合成

N-(7-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(220mg、0.653mmol)をDMF(3.27mL)に溶解し、室温でメタンスルホニルクロリド(764μL、9.80mmol)とピリジン(1.59mL、19.6mmol)を加え、反応液を80℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂OとEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸留し

50

た。残渣をアミンシリカ上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）とシリカ上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物 8-クロロ-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリド[3,4-e]ピラジン-2（1H）-オン塩酸塩（26.0mg、11%）を得た。

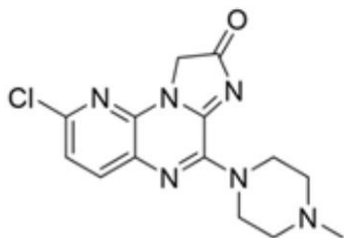
LC/MS ESI (+): 319 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.87 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.59 - 3.38 (m, 4H), 3.33 - 3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)
【0126】

実施例 29：2-クロロ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8（9H）-オンの合成

10

【化30】



(a) 6-クロロ-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオンの合成

20

6-クロロピラジン-2,3-ジアミン（2.00g、13.9mmol）をシュウ酸ジエチル（27.9mL）に溶解し、130℃で15時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、Et₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物 6-クロロ-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン（2.70g、96%）を得た。

LC/MS ESI (+): 198 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 (brs, 1H), 12.05 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

【0127】

30

(b) 2,3,6-トリクロロピリド[2,3-b]ピラジンの合成

6-クロロ-1,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2,3-ジオン（1.00g、5.10mmol）にPOCl₃（16.9mL）を加え、130℃で24時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、氷水（50.0mL）をゆっくり加え、生成された固体をろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物 2,3,6-トリクロロピリド[2,3-b]ピラジン（945mg、80%）を得た。

LC/MS ESI (+): 234 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H)

【0128】

40

(c) N-（2,6-ジクロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル）-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

2,3,6-トリクロロピリド[2,3-b]ピラジン（945mg、4.00mmol）とグリコールアミド（605mg、8.10mmol）をDMF（13.4mL）に溶解し、DIPEA（1.40mL、8.10mmol）を室温に加えた。反応液を80℃で2時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸を含有するH₂O：CH₃CN＝70：30）により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物 N-（2,6-ジクロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル）-2-ヒドロキシアセトアミド（373mg、34%）を得た。

50

LC/MS ESI (+): 273 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 4.99 (s, 2H)

【0129】

(d) N-(6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

N-(2, 6-ジクロロピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(200mg、0.700mmol)をDMF(3.70mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(162 μ L、1.50mmol)を室温でゆっくり加えた。反応液を60℃で10分攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=70:30$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物N-(6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(215mg、87%)を得た。

LC/MS ESI (+): 337 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.50 (s, 4H), 2.24 (s, 3H)

【0130】

(e) 2-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

N-(6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(210mg、0.600mmol)をDMF(6.20mL)に溶解し、メタンスルホンクロリド(1.00mL、12.5mmol)及びTEA(1.70mL、12.5mmol)を室温に加えた。反応液を80℃で1時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=70:30$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物2-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン(142mg、71%)を得た。

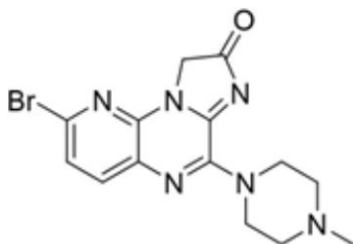
LC/MS ESI (+): 319 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)

【0131】

実施例30: 2-ブromo-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

【化31】



2-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン(95.0mg、0.300mmol)を CH_3CN (3.00mL)に溶解し、プロモトリメチルシラン(641 μ L、6.00mmol)を室温に加えた。反応液を80℃で3日攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=70:30$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物2

ーブロモ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8(9H)-オン(24.0mg、22%)を得た。

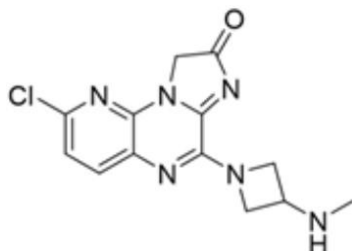
LC/MS ESI (+): 363 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 4H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)

【0132】

実施例31: 2-クロロ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

【化32】



10

(a) tert-ブチル(1-(6-クロロ-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

N-(2,6-ジクロロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(164mg、0.600mmol)をDMF(3.00mL)に溶解し、tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート塩酸塩(201mg、0.900mmol)及びTEA(335 μ L、2.40mmol)を室温でゆっくり加えた。反応液を25℃で30分攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=50:50$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチル(1-(6-クロロ-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(241mg、95%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 423 (M+1)

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.81 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

【0133】

(b) tert-ブチル(1-(2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(1-(6-クロロ-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(600mg、1.40mmol)をDMF(14.2mL)に溶解し、メタンスルホンクロリド(1.10mL、14.2mmol)及びTEA(2.40mL、17.0mmol)を室温に加えた。反応液を80℃で2時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有する $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}=40:60$)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、茶色の固体化合物tert-ブチル(1-(2-クロロ-8-オキソ-8,9-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(138mg、24%)を得た。

40

LC/MS ESI (+): 405 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 2.98 (s

50

, 3H), 1.48 (s, 9H)

【0134】

(c) 2-クロロ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

tert-ブチル(1-(2-クロロ-8-オキソ-8, 9-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(100mg、0.300mmol)をDCM(1.20mL)に溶解し、TFA(567μL、7.40mmol)を0℃で加えた。反応液を室温で10分攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=70:30)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物2-クロロ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン(65.0mg、86%)を得た。

10

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

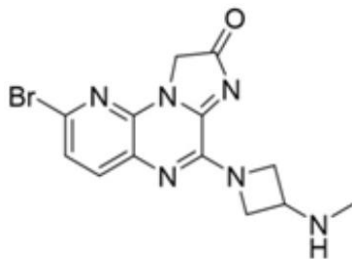
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.11 - 3.86 (m, 2H), 4.61 - 3.55 (m, 1H), 2.36 (brs, 1H), 2.25 (s, 3H)

【0135】

実施例32: 2-ブロモ-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

20

【化33】



(a) 6-ブロモ-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオンの合成

30

6-ブロモピリジン-2, 3-ジアミン(1.00g、5.20mmol)をシュウ酸ジエチル(10.4mL)に溶解し、130℃で15時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、生成された固体をろ過し、Et₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥して、茶色の固体化合物6-ブロモ-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン(1.20g、98%)を得た。

LC/MS ESI (+): 242 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.51 (brs, 1H), 12.05 (brs, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

【0136】

(b) 2, 3, 6-トリブロモピリド[2, 3-b]ピラジンの合成

40

6-ブロモ-1, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-2, 3-ジオン(1.10g、4.50mmol)とDMF(18.0μL、0.200mmol)をDCE(11.4mL)に溶解し、POBr₃(3.90g、13.6mmol)を室温で加えた。反応液を100℃で15時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=40:60)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物2, 3, 6-トリブロモピリド[2, 3-b]ピラジン(795mg、48%)を得た。

LC/MS ESI (+): 366 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H)

50

【0137】

(c) N-(2, 6-ジブロモピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

2, 3, 6-トリブロモピリド[2, 3-b]ピラジン(838 mg、2.30 mmol)とグリコールアミド(342 mg、4.60 mmol)をDMF(9.10 mL)に溶解し、DIPEA(0.800 mL、4.60 mmol)を室温に加えた。反応液を80℃で2時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=70:30)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物N-(2, 6-ジブロモピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(230 mg、28%)を得た。

10

LC/MS ESI (+): 361 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 4.98 (s, 2H)

【0138】

(d) tert-ブチル(1-(6-ブromo-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

N-(2, 6-ジブロモピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(225 mg、0.600 mmol)をDMF(3.10 mL)に溶解し、tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート塩酸塩(208 mg、0.900 mmol)及びTEA(347 μL、2.50 mmol)を室温でゆっくり加えた。反応液を25℃で10分攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=50:50)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチル(1-(6-ブromo-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(255 mg、88%)を得た。

20

LC/MS ESI (+): 467 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.34 (brs, 1H), 5.03 - 4.76 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.61 - 4.28 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

30

【0139】

(e) tert-ブチル(1-(2-ブromo-8-オキソ-8, 9-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(1-(6-ブromo-3-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(250 mg、0.500 mmol)をDMF(5.40 mL)に溶解し、メタンスルホンクロリド(0.400 mL、5.40 mmol)及びTEA(0.900 mL、6.40 mmol)を室温に加えた。反応液を80℃で1時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=40:60)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、黄色の固体化合物tert-ブチル(1-(2-ブromo-8-オキソ-8, 9-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(67.0 mg、28%)を得た。

40

LC/MS ESI (+): 449 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.01 - 4.69 (m, 1H), 4.59 - 4.26 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

50

【0140】

(f) 2-ブromo-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オンの合成

tert-ブチル(1-(2-ブromo-8-オキソ-8, 9-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-6-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(60.0mg、0.130mmol)をDCM(0.700mL)に溶解し、TFA(307μL、4.00mmol)を0℃で加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、減圧下で蒸留した。残渣を逆相シリカでのカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含有するH₂O:CH₃CN=70:30)により精製し、生成物を含有する画分を集め、蒸発して、白色の固体化合物2-ブromo-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-8(9H)-オン(43.0mg、92%)を得た。

LC/MS ESI (+): 349 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.11 - 3.86 (m, 2H), 4.61 - 3.55 (m, 1H), 2.41 (brs, 1H), 2.25 (s, 3H)

【0141】

実験例1: ヒトヒスタミン4受容体(hH4R)結合も分析

前記実施例で製造された化合物、国際公開番号WO2010/030785号の実施例55の化合物、及び国際公開番号WO2013/048214号の実施例4の化合物を、DMSO溶液で1,000倍(v/w)希釈した後、希釈された化合物溶液1μLを99μLの分析緩衝液(50mM トリス-HCl pH7.4、5mM EDTA)と混合して、1μM濃度で調製した。調製された化合物溶液20μLを96-ウェルプレートの各ウェルに分注し、非特異的結合と総結合度を計算するために、分析緩衝液で希釈された20μLの100μMヒスタミンと1%DMSO溶液も各ウェルに分注した。15μgのヒトヒスタミン4受容体過剰発現細胞膜(Multispan)を160μLの分析緩衝液に希釈し、各ウェルに分注した。 [³H] 標識ヒスタミン(PerkinElmer)を10nM濃度に希釈し、各ウェルに20μLを分注した後、30分間、27℃インキュベータで放置した。反応後、100μLの混合物を0.5%ポリエチレンアミンを予め吸収させたガラス繊維プレートに分注し、非結合 [³H] 標識ヒスタミンを真空で除去した。200μLの洗浄緩衝液(50mM トリス-HCl、pH7.4)で6回洗浄した後、プレートを37℃オーブンで18時間乾燥させた。100μLのbetaScintカクテル溶液を各ウェルに分注し、10分後にヒトヒスタミン4受容体に結合されている [³H] 標識ヒスタミンのCPM値(count per minute)をMicro beta2(登録商標)で測定した。本発明の化合物に対するヒトヒスタミン4受容体の結合親和性(%抑制)は、エクセル(Excel)プログラムによって分析し、評価結果は表1に示した。

10

20

30

【表 1】

実施例	ヒトヒスタミン4受容体 (hH4R) 結合度 (1 μ Mでの抑制率%)	実施例	ヒトヒスタミン4受容体 (hH4R) 結合度 (1 μ Mでの阻害%)
1	79.7	17	87.1
2	39.5	18	34.1
3	9.80	19	96.0
4	-4.38	20	20.5
5	55.9	21	95.9
6	42.6	22	86.3
7	-1.12	23	89.4
8	88.9	24	91.9
9	94.4	25	96.9
10	98.1	26	93.4
11	44.8	27	22.6
12	101	28	96.8
13	95.8	29	97.2
14	52.6	30	93.2
15	99.2	31	97.7
16	-5.89	32	97.4
実施例55 WO 2010/ 030785	92.5	実施例4 WO 2013/04 8214	86.3

10

20

【0142】

実験例2：薬物動態実験

30

[薬物調製]

前記実施例で製造された化合物のマウス投与液として、国際公開番号WO2010/030785号の実施例55の化合物、及び国際公開番号WO2013/048214号の実施例4の化合物、20%ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン溶液99.75%と2N HCl 0.25%を順次に加えて、5mg/mLにした。ただし、実施例10の化合物の場合、20%ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン溶液99.5%と2N HCl 0.5%を加えた。

【0143】

[実験法]

ICRマウスの重量は20～30g適切であった。本発明の化合物の投与量は、10mL/kgであり、Zondeを利用して経口投与された。採血は、抗凝固剤でコーティングされた毛細管を使用した眼窩静脈採血により0.5、1、2、4、7、及び24時間で行った後、遠心分離機を利用して血漿を分離し、冷凍保管した。

40

【0144】

[分析法]

動物から採取された血漿と基準濃度の物質は、固相抽出方法を利用して前処理した後、本発明の化合物の濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析計(Agilent UPLC、API-4000 Qtrap)を利用して決定した。得られた濃度値に従って、WinNonlin (Version 7.0) を使用して薬物動態パラメーターを求め、半減期($t_{1/2}$)、最大血中濃度(C_{max})及び曲線下面積(AUC_{0-1})は下記表2に示した

50

。

【表 2】

実施例	マウス薬物動態		
	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{all} (μ g·hr/mL)
1	3.81	2.28	8.65
10	2.04	0.360	0.920
12	1.73	0.570	1.39
13	NC*	2.50	30.5
実施例55 WO 2010/030785	3.07	0.676	1.68
実施例4 WO 2013/048214	7.61	4.63	23.6

10

* NC: 計算されていない

【0145】

20

実験例3：ヒスタミン誘発掻痒症動物モデルにおける掻痒症抑制効果実験

〔実験動物〕

雌のICRマウス（8週齢）は、Orient Chemical Co., Ltd.から購入した。動物は、温度（ $23 \pm 3^\circ\text{C}$ ）、湿度（ $50 \pm 5\%$ ）を制御し、餌と水を自由に摂取できる照明の条件下で飼育した。実験の1時間前に水と餌を中断した。

【0146】

〔実験法：掻痒症誘発及び測定〕

実験の24時間前に、*pruritogen*（ヒスタミン、 $40 \mu\text{L}$ 当たり 300 nmol の濃度になるように、食塩水注射液に溶解して調製）の皮下注射を容易にするためにイソフルランによる吸入麻酔下にクリッパー（8000AD、THRIVE）を利用して吻側部分の毛を除去した。マウス（群当たり $n=10$ ）を5つの群（正常群、対照群及び3つの実験群）に分けた。動物は同様の体重分布のために無作為化された。ヒスタミン投与の30分前に、正常群と対照群には賦形剤（2次蒸溜水に20%シクロデキストリンを加え、調製）を、実験群には前記実施例13で製造された化合物、国際公開番号WO2010/030785号の実施例55の化合物、及び国際公開番号WO2013/048214号の実施例4の化合物（ 50 mg/kg 用量で賦形剤に溶解した）を経口投与した（ 10 mL/kg ）。血中濃度は24時間持続されるため、ヒスタミンは経口投与の7時間後に投与した。ヒスタミン投与直後、個体間独立的な空間からなる観察用ケージに入れ、カメラ（PowerShot N2、Canon社製）を利用して20分間ビデオ撮影した。撮影の最後に、記録されたビデオを利用して、ヒスタミン投与後20分間の実験動物の引っ掻き回数を測定した。引っ掻き回数は、動物の後足で引っ掻いてから後足を口に入れるまでの一連の行動を1回として計数した（J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 19(1), 176-183）。すべてのデータは、エクセルと*prism*を利用して分析され、各投与群の引っ掻き回数を平均±標準偏差で示した。化合物の抑制効果は、ヒスタミンに対する最大応答のパーセンテージとして示した（100%対照群）。統計学的分析は、ダネット検定を使用した一次元配置分散分析を利用した分析した。 $p < 0.05$ の値は、統計的に有意であるとみなされた。本発明の化合物の抑制効果は表3に示した。

30

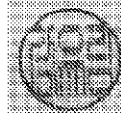
40

化合物の抑制効果（%）＝（対照群引っ掻き回数－実験群引っ掻き回数）／（対照群引っ掻き回数） $\times 100$

【表 3】

実施例	引っ掻き回数の抑制率(%)	
	30分後	7時間後
13	131	99.0
実施例55 WO 2010/030785	89.3	35.3
実施例 4 WO 2013/048214	110	73.7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2019/006553
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/14(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 11/00(2006.01)i		
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 487/14; A61K 31/4196; A61K 31/4985; C07D 471/04; C07D 498/04; C12Q 1/28; A61P 29/00; A61P 37/00; A61P 11/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords : 4-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrido[2,3-c]pyrazin-2(1H)-one, histamine 4 receptor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011-112731 A2 (KALYPSYS, INC.) 15 September 2011 See abstract; claims 2, 11, 18, 48, 53, 57, 61, 65; and page 71.	1-14
X	KR 10-2014-0090984 A (C&C RESEARCH LABORATORIES) 18 July 2014 See claims 1-6, 20-22; and paragraphs [1990]-[2000].	1-14
X	KO, K. et al., "Discovery of a Novel Highly Selective Histamine H4 Receptor Antagonist for the Treatment of Atopic Dermatitis", J. Med. Chem., 26 March 2018, Vol. 61, pages 2949-2961 See the whole document.	1-14
X	WO 2010-030785 A2 (KALYPSYS INC. et al.) 18 March 2010 See claims 91, 181.	1-14
X	US 2012-0015953 A1 (BEAUREGARD, C. et al.) 19 January 2012 See claims 6, 11.	1-14
A	KHANDWALA, A. et al., "In Vitro and in Vivo Activity Profile of RHC 2851: A New Orally Effective Antiallergic Agent", JOURNAL OF IMMUNOPHARMACOLOGY, 1983, Vol. 5, No. 4, pages 311-332 See page 313.	1-14
☐ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 August 2019 (30.08.2019)		Date of mailing of the international search report 30 August 2019 (30.08.2019)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KAM, Yoo Lim  Telephone No. +82-42-481-3516

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/006553

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011-112731 A2	15/09/2011	AR 073574 A1	17/11/2010
		AU 2009-291719 A1	18/03/2010
		CA 2735369 A1	18/03/2010
		CN 102388044 A	21/03/2012
		EP 2324029 A2	25/05/2011
		JP 2012-502067 A	26/01/2012
		KR 10-2011-0095857 A	25/08/2011
		MX 2011002264 A	23/05/2011
		RU 2011113419 A	20/10/2012
		TW 201024297 A	01/07/2010
		TW 201204727 A	01/02/2012
		US 2010-0120741 A1	13/05/2010
		US 2011-0257137 A1	20/10/2011
		US 2012-0065187 A1	15/03/2012
		UY 32111 A	30/04/2010
		UY 33272 A	31/10/2011
		WO 2010-030785 A2	18/03/2010
		WO 2010-030785 A3	01/07/2010
		WO 2011-112731 A3	12/01/2012
KR 10-2014-0090984 A	18/07/2014	AR 088085 A1	07/05/2014
		AU 2012-316912 A1	20/03/2014
		AU 2012-316912 A8	10/04/2014
		AU 2012-316912 B2	20/04/2017
		AU 2012-316912 B9	27/04/2017
		BR 112014007645 A2	18/04/2017
		CA 2848154 A1	04/04/2013
		CN 103889986 A	25/06/2014
		CN 103889986 B	21/07/2017
		DK 2760865 T3	08/10/2018
		EP 2760865 A2	06/08/2014
		EP 2760865 B1	11/07/2018
		EP 3461825 A1	03/04/2019
		ES 2687693 T3	26/10/2018
		HR P20181310 T1	19/10/2018
		HU E040374 T2	28/03/2019
		JP 2014-531458 A	27/11/2014
		JP 6031107 B2	24/11/2016
		KR 10-1800749 B1	24/11/2017
		LT 2760865 T	25/09/2018
		MX 2014003042 A	28/05/2014
		MX 355795 B	30/04/2018
		PL 2760865 T3	31/12/2018
		RS 57854 B1	31/12/2018
		RU 2014115478 A	10/11/2015
		RU 2628074 C2	14/08/2017
		SG 11201400484 RA	30/10/2014
		SI 2760865 T1	30/10/2018
		TW 201321381 A	01/06/2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/006553

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010-030785 A2	18/03/2010	TW I551600 B	01/10/2016
		US 2014-0315888 A1	23/10/2014
		US 9586959 B2	07/03/2017
		WO 2013-048214 A2	04/04/2013
		WO 2013-048214 A3	23/05/2013
WO 2010-030785 A2	18/03/2010	AR 073574 A1	17/11/2010
		AU 2009-291719 A1	18/03/2010
		CA 2735369 A1	18/03/2010
		CL 2011000431 A1	20/01/2012
		CN 102388044 A	21/03/2012
		EP 2324029 A2	25/05/2011
		JP 2012-502067 A	26/01/2012
		KR 10-2011-0095857 A	25/08/2011
		MX 2011002264 A	23/05/2011
		RU 2011113419 A	20/10/2012
		TW 201024297 A	01/07/2010
		TW 201204727 A	01/02/2012
		US 2010-0120741 A1	13/05/2010
		US 2011-0257137 A1	20/10/2011
		US 2012-0065187 A1	15/03/2012
		UY 32111 A	30/04/2010
		UY 33272 A	31/10/2011
		WO 2010-030785 A3	01/07/2010
		WO 2011-112731 A2	15/09/2011
		WO 2011-112731 A3	12/01/2012
US 2012-0015953 A1	19/01/2012	AR 082168 A1	14/11/2012
		TW 201206936 A	16/02/2012
		UY 33509 A	31/01/2012
		WO 2012-012264 A1	26/01/2012

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	29/00 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 5 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/04	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
		A 6 1 P 5/14	
		A 6 1 K 31/4985	
		A 6 1 K 31/53	

(81)指定国・地域 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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,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

(72)発明者 コ・ゲアンソク

大韓民国 1 6 4 1 9 キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソプロ 2 0 6 6 番、ソングュンガン・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 イ・スノク

大韓民国 1 6 4 1 9 キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソプロ 2 0 6 6 番、ソングュンガン・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 クォン・ヨンジン

大韓民国 1 6 4 1 9 キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソプロ 2 0 6 6 番、ソングュンガン・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 ユン・ジフン

大韓民国 1 6 4 1 9 キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソプロ 2 0 6 6 番、ソングュンガン

・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 チョ・ナムチョル

大韓民国16419キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソブロ2066番、ソンギュンガン

・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 イ・ジウン

大韓民国16419キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソブロ2066番、ソンギュンガン

・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

(72)発明者 キム・ジョンスク

大韓民国16419キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ソブロ2066番、ソンギュンガン

・ユニバーシティ、ディアールシー、シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラトリーズ

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 BB07 CC08 EE03 EE04 FF01 GG04 HH04

4C065 AA04 BB03 BB06 CC06 DD04 DD05 EE03 HH01 JJ02 KK01

LL04 LL08 PP08 PP10 PP15

4C072 AA01 BB03 CC04 CC16 EE12 FF08 GG06 GG07 GG08 HH08

MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB27 GA13 MA01 MA02 MA04

MA05 NA14 ZA02 ZA08 ZA33 ZA34 ZA36 ZA37 ZA38 ZA45

ZA59 ZA68 ZA89 ZA91 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26

ZC06 ZC35 ZC41