

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7692838号

(P7692838)

(45)発行日 令和7年6月16日(2025.6.16)

(24)登録日 令和7年6月6日(2025.6.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 7

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

A 6 1 P 37/02

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 23 (全196頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-559754(P2021-559754)

(86)(22)出願日 令和2年4月7日(2020.4.7)

(65)公表番号 特表2022-527588(P2022-527588
A)

(43)公表日 令和4年6月2日(2022.6.2)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/059831

(87)国際公開番号 WO2020/207991

(87)国際公開日 令和2年10月15日(2020.10.15)

審査請求日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/081900

(32)優先日 平成31年4月9日(2019.4.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/121598

(32)優先日 令和1年11月28日(2019.11.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 591003013

エフ．ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F．HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHA
FTスイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 ジュ，ウェイ

中華人民共和国、シャanghai 2 0 1 2

0 3、カイラン・ロード、レーン 7 2

0、ビルディング ナンバー 5、シー／

オー ロシュ・アール・アンド・ディー

・センター（チャイナ）・リミテッド

最終頁に続く

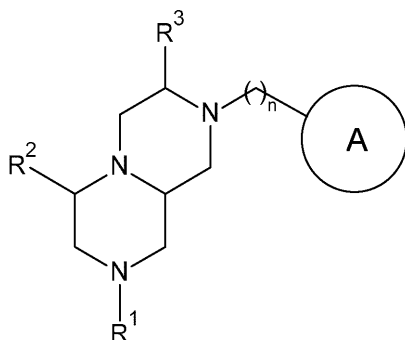
(54)【発明の名称】 自己免疫疾患の治療のためのヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であって、

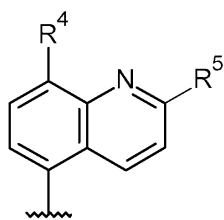
【化 1】



(I)、

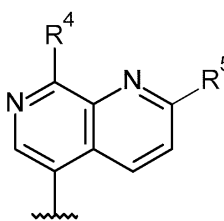
式中、
R¹ は

【化 2】



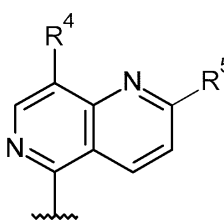
【化 3】

10



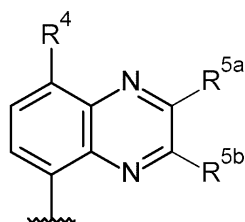
【化 4】

20



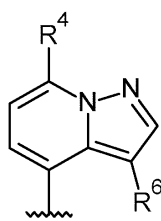
【化 5】

30



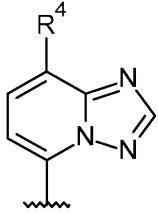
【化 6】

40

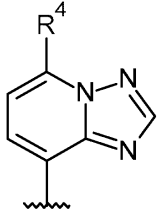


50

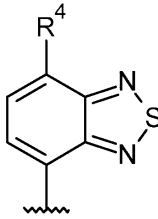
【化 7】



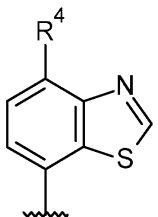
【化 8】



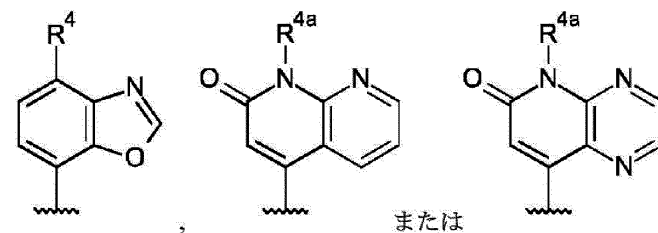
【化 9】



【化 10】



【化 11】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^3 は、Hであり；

10

20

30

40

50

環 A は、非置換もしくは置換の 5 ～ 7 員の単環式アリールまたはヘテロアリールであるか；または非置換もしくは置換の 7 ～ 12 員二環式ヘテロシクリルであり；

n は 0、1 または 2 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

環 A が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、

イソインドリニル；

5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル、モルホリニルもしくはピペラジニルで置換されたフェニル；

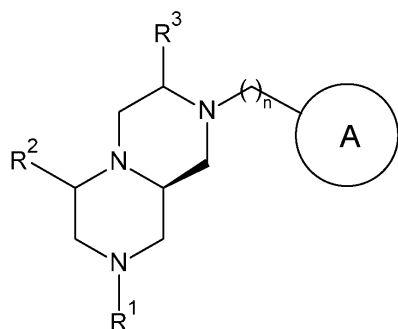
(ハロピロリジニル) アミノ；1, 4-ジアゼパニル；2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル；3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル；3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル；9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル；アミノアゼチジニル；アミノハロピロリジニル；C₁-6 アルキル；C₁-6 アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタンカルボニル；C₁-6 アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル；C₁-6 アルキルピペラジニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって 1 回もしくは 2 回置換されたピリジニル；または

アミノアゼチジニル、C₁-6 アルキルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって 1 回もしくは 2 回置換されたピリミジニルである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I b) の化合物であって、

【化 1 2】

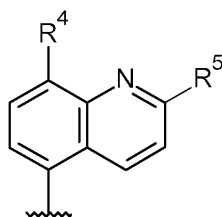


(I b)、

式中、

R¹ は

【化 1 3】



10

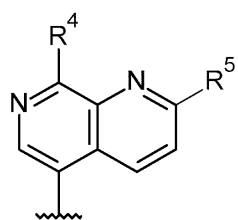
20

30

40

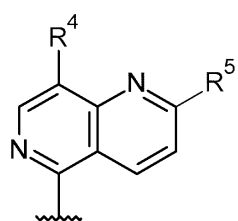
50

【化 1 4】



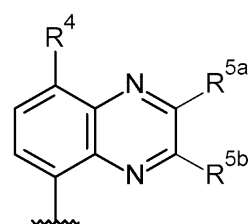
【化 1 5】

10



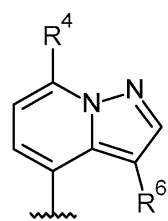
【化 1 6】

20



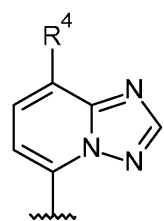
【化 1 7】

30



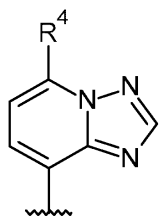
【化 1 8】

40

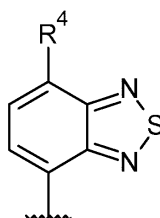


50

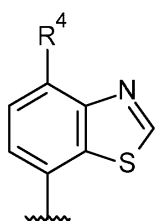
【化 19】



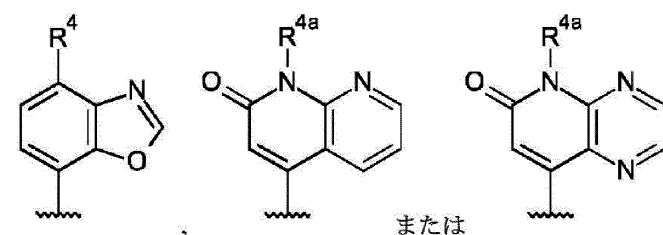
【化 20】



【化 21】



【化 22】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；

イソインドリニル；

5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニルもしくはピペラジニルで置換されたフェニル；

(ハロピロリジニル) アミノ；1, 4-ジアゼパニル；2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3,

10

20

30

40

50

4-b] [1, 4] オキサジニル; 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル; 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル; 5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル; 9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル; アミノ-1, 4-オキサゼパニル; アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル; アミノアゼチジニル; アミノハロピロリジニル; C₁₋₆アルキル; C₁₋₆アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタンカルボニル; C₁₋₆アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル; C₁₋₆アルキルピペラジニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリジニル; または

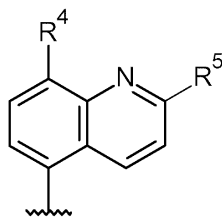
アミノアゼチジニル、C₁₋₆アルキルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリミジニルであり;

n は、0、1または2である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

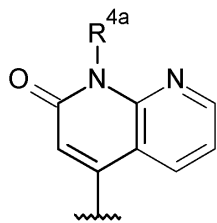
【請求項4】

R¹が、

【化23】

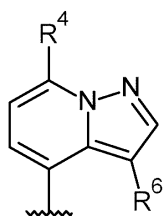


【化24】



または

【化25】



であり、ここで、R⁴がシアノであり; R^{4a}がC₁₋₆アルキルであり; R⁵が、Hまたは重水素であり; R⁶がHである、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項5】

R²がC₁₋₆アルキルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が、

10

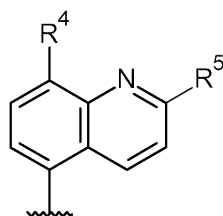
20

30

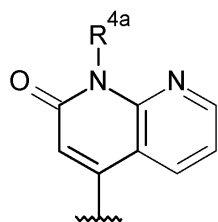
40

50

【化 2 6】

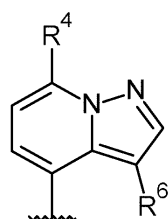


【化 2 7】



または

【化 2 8】



であり、ここで、 R^4 がシアノであり； R^{4a} が、 C_{1-6} アルキルであり； R^5 が、Hまたは重水素であり； R^6 がHであり；

R^2 がメチルであり；

R^3 がHであり；

環Aが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル；イソインドリン-4-イル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-イルフェニル；モルホリン-2-イルフェニル；ピペラジン-1-イルフェニル；1, 4-ジアゼパン-1-イルピリジニル；2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-2-イルピリジニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ〔3, 4-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-イル)ピリジニル；3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリジニル；3-メチルピペラジン-1-イルピリジニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-イルピリジニル；6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イルピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-2-イルピリジニル；ピペラジン-1-イルピリジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリミジニルまたはピペラジン-1-イルピリミジニルであり；

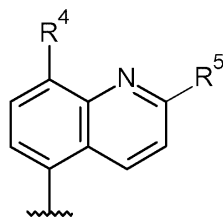
nが0、1または2である、

請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹が

【化 29】



10

であり、ここで、R⁴がシアノであり；R⁵が、Hまたは重水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

環 A が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

モルホリニルで置換されたフェニル；

3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；アミノハロピロリジニル；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で 1 回または 2 回置換されたピリジニル；または

20

C₁₋₆アルキルから独立して選択される置換基で 2 回置換されたピリミジニルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

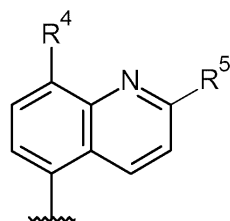
環 A が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；モルホリン-2-イルフェニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジニルまたは 6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニルである、請求項 8 に記載の化合物。

30

【請求項 10】

R¹が、

【化 30】



40

であり；ここで、R⁴が、シアノであり；R⁵が、Hまたは重水素であり；

R²が、C₁₋₆アルキルであり；

R³が、Hであり；

環 A が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

モルホリニルで置換されたフェニル；

3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；アミノハロピロリジニル；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で 1 回または 2 回置換されたピリジニル；または

50

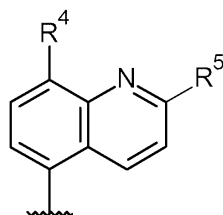
C₁–6アルキルから独立して選択される置換基で2回置換されたピリミジニルであり；
nが0、1または2である、

請求項2または3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R¹が、

【化31】



10

であり；ここで、R⁴が、シアノであり；R⁵が、Hまたは重水素であり；

R²が、C₁–6アルキルであり；

R³が、Hであり；

環Aが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；モルホリニルフェニル；ピペラジニルピリジニル；(アミノハロピロリジニル)ピリジニル；(アミノハロピロリジニル)ピリジニル；(C₁–6アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル)ピリジニルまたは(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル)ピリジニルであり；

20

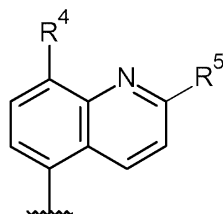
nが0、1または2である、

請求項10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R¹が、

【化32】



30

であり；ここで、R⁴が、シアノであり；R⁵が、Hまたは重水素であり；

R²がメチルであり；

R³が、Hであり；

環Aが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；4-(モルホリン-2-イル)フェニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジニルまたは6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニルであり；

40

nが0、1または2である、

請求項10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

以下：

5-[シス-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イ

50

ルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [シス-4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [シス-4-メチル-8- [(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [シス-8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

10

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

20

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- [(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8- [2- (6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

30

5 - [(4R, 9aS) - 8- [2- [6- [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8- [2- [5- [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 2-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

40

5 - [(4R, 9aS) - 8- [[6- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 4-メチル-8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8- [2- [6- [(3R, 4S) - 3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

50

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - フル
オロ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7
, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリ
ン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [5 - [(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フル
オロ - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7
, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリ
ン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [5 - [(3S) - 3 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル] - 2 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒド
ロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

10

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [6 - [(3S) - 3 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル] - 2 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒド
ロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [6 - (6 - メチル - 2, 6 - ジア
ザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7,
9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン
- 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メト
キシ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7
, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリ
ン - 8 - カルボニトリル ;

20

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メト
キシ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7
, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリ
ン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [4 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メト
キシ - ピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9,
9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8
- カルボニトリル ;

30

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [(6 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリ
ジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 -
a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [4 - (5 - オキサ - 2, 8 - ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) フェニル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a
- ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カ
ルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 4 - メチル - 8 - (4 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン -
2 - イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a]
ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

40

5 - [(4R, 9aR) - 4 - メチル - 8 - (6 - メチル - 2 - ピペラジン - 1 - イル
- ピリミジン - 4 - イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ
[1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - 4 - ピリジ
ル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジ
ン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 4 - メチル - 8 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン -
4 - イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a]
ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 4 - メチル - 8 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジ

50

ル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジ
ン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - (8-イソインドリン-4-イル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1
H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [2 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ
ピロリジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9
a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-
カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [4 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ
ピロリジン-1-イル] ピリミジン-2-イル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9
a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-
カルボニトリル;

10

5 - [2 - (4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) - 3, 4, 6,
7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] キノ
リン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [4 - (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン
-2-イル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ
[1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [(3S, 4R) - 3-アミノ-4-フルオロ-
ピロリジン-1-イル] - 4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘ
キサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボ
ニトリル;

20

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - (3-アミノアゼチジン-1-イル) - 4-ピリ
ジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,
2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7
-ナフチリジン-4-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジ
ノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 4-メチル-8 - (5-メチル-4-ピペラジン-1-イル
-ピリミジン-2-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ
[1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

30

5 - [(4R, 9aR) - 4-メチル-8 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7
-ナフチリジン-4-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジ
ノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [2 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ
ピロリジン-1-イル] - 6-メチル-ピリミジン-4-イル] - 4-メチル-3, 4,
6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]
キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [2 - [6 - [(6R) - 6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル] - 4-
メチル-3-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [
1, 2-a] ピラジン-8-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

40

5 - [トランス-4-メチル-8 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5
-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピ
ラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [(6S) - 6-アミノ-1, 4-オキサゼパン
-4-イル] - 4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ
-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [(6R) - 6-アミノ-1, 4-オキサゼパン
-4-イル] - 4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ
-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

50

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [2 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 6-メチル-ピリミジン-4-イル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [(5-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [2 - [6 - [(3R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2-ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [2 - [6 - (5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 3-ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [(2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4S) - 3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [2 - [6 - (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 3-ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [4 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] フェニル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [4 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] フェニル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] ピラゾロ [1

10

20

30

40

50

， 5 - a] ピリジン-7-カルボニトリル；

4 - [(4 R, 9 a S) - 4-メチル-8 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン-7-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 4-メチル-8 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 4-メチル-8 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - (イソインドリン-4-イルメチル) - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [2 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 6-メチル-4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

4 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [2 - [6 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン-7-カルボニトリル；

4 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [2 - [6 - [(3 R, 4 S) - 3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン-7-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [6 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [2 - [6 - [(4 a R, 7 a R) - 3, 4, 4 a, 5, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-2 H-ピロロ [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン-6-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 4-メチル-8 - [(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [6 - (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 4-メチル-8 - [2-メチル-6 - (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 3-ピリジル] メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5 - [(4 R, 9 a S) - 8 - [6 - [(3 R) - 3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル] - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン-2-イル] - 2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [[6 - [(3S, 4R) - 4-フルオロピロリジン-3-イル] アミノ] - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [[2-メチル-6 - (9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) - 3-ピリジル] メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R) - 3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル] - 3-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

10

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [[2-メチル-6 - [(2S) - 2-メチルピペラジン-1-イル] - 3-ピリジル] メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [[2-メチル-6 - [(3R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 3-ピリジル] メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

20

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4-メチル-8 - [(3-メチル-6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [2 - [(3R, 4S) - 3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] - 4-ピリジル] エチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

30

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [[6 - (3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [[6 - (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

40

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [[6 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aR) - 4-メチル-8 - (3-メチル-5-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [[6 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] - 4-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-

50

2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル] - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - [(3R, 4S) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - [(3R) - 3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [6 - [(4aR, 7aR) - 3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] - 2-メチル-3-ピリジル] メチル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - [(3R, 4R) - 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - [(4aR, 7aR) - 3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 8 - [5 - (6-アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aR) - 4-メチル-8 - [3-メチル-5 - (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4S, 9aR) - 4-メチル-8 - [3-メチル-5 - (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [(3R) - 3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル] - 4-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4S, 9aS) - 4-メチル-8 - [4 - [(2R) - モルホリン-2-イル] フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4S, 9aS) - 4-メチル-8 - [4 - [(2S) - モルホリン-2-イル] フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] - 2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル ;

5 - [(4S, 9aR) - 8 - [5 - (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) - 3-メチル-2-ピリジル] - 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a

10

20

30

40

50

ーヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aR) -8- [5- [2- [(3S, 4S) -3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] エチル] -2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- [(6R) -6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル] -3-メチル-2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- [(1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] -3-メチル-2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [6- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -3-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

4- [(4S, 9aR) -4-メチル-8- [3-メチル-5- (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) -2-ピリジル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- [(4aR, 7aR) -3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル] -3-メチル-2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [6- [(3R, 4R) -3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] -3-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [6- [2- [(3R, 4S) -3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] エチル] -3-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- (3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) -3-メチル-2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -4-メチル-8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- [2- [(3S, 4S) -3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] エチル] -2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4S, 9aR) -8- [5- [[(3R, 4R) -3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] メチル] -6-メチル-2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]

10

20

30

40

50

]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル；
および

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[(2R)-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル；

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

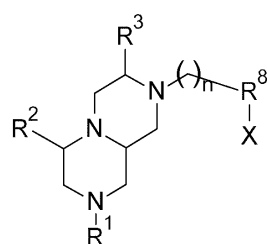
10

【請求項14】

請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法であって、

a) 式(I X)、

【化33】

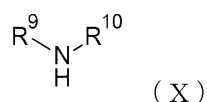


(IX)

20

の化合物とアミン(X)

【化34】

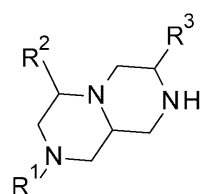


(X)

との間のBuchwald-Hartwigアミノ化反応または求核置換の工程；

b) 式(V)、

【化35】

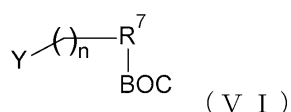


(V)

30

の化合物と式(VI)、

【化36】



(VI)

40

の化合物との間のBuchwald-Hartwigアミノ化反応または求核置換の工程；
のいずれか1つを含み、

式中、nは0、1または2であり；Xはハロゲンであり；Yはハロゲンまたはメタンスルホニルオキシであり、R7およびR8はアリールまたはヘテロアリールであり；R9およびR10は、これらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成する方法。

50

【請求項 15】

治療的に活性な物質として使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物と、治療的に不活性な担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 17】

全身性エリテマトーデスまたはループス腎炎の処置または予防のための、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

全身性エリテマトーデスまたはループス腎炎の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

TLR7 または TLR8 または TLR9 アンタゴニストとしての使用のための、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

TLR7 および TLR8 アンタゴニストとしての使用のための、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

TLR7 および TLR8 および TLR9 アンタゴニストとしての使用のための、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

TLR7 および TLR8 および TLR9 アンタゴニストのための医薬の調製のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 23】

全身性エリテマトーデスまたはループス腎炎の処置または予防のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容される塩、エナンチオマー、もしくはジアステレオマー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療および／または予防に有用な有機化合物、特に、全身性エリテマトーデスまたはループス腎炎の処置に有用な TLR7 および／または TLR8 および／または TLR9 のアンタゴニストに関する。

【背景技術】

【0002】

自己免疫性結合組織疾患 (connective tissue disease: CTD) としては、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)、原発性シェーグレン症候群 (primary Sjogren's syndrome: pSS)、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD)、皮膚筋炎／多発性筋炎 (dermatomyositis/polymyositis: DM/PM)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)、および全身性硬化症 (systemic sclerosis: SSc) などのプロトタイプの自己免疫症候群が挙げられる。RA を除いて、患者が利用可能である実際に効果的で安全な治療法はない。SLE は、有病率が 100,000 例当たり 20～150 例であるプロトタイプの CTD であり、皮膚および関節における通常観察される症状から、腎不全、肺不全 (lung failure)、または心不全まで、異なる器官における広範な炎症および組織損傷を生じる。従来、SLE は、非特異的な抗炎症薬または免疫抑制薬で処置されてきた。しかしながら、免疫抑制薬、例えばコルチコステロイドの長期使用は、部分的にしか効果がなく、望ましくない毒性

10

20

30

40

50

および副作用を伴う。ベリムマブは、過去50年間にFDAが承認した唯一の狼瘡薬であるが、SLE患者のごく一部にしか効果がなく、それも控えめで遅れがある（Navarra, S. V. et al Lancet 2011, 377, 721.）。抗CD20 mAb、特定のサイトカインに対するmAbまたはその可溶性受容体などの他の生物学的製剤は、ほとんどの臨床研究で失敗している。したがって、より多くの患者群で持続的な改善を提供し、多くの自己免疫疾患ならびに自己炎症性疾患で慢性的に使用しても安全性がより高い、新規治療法が必要とされている。

【0003】

Toll様受容体（toll like receptor：TLR）は、さまざまな免疫細胞において広範な免疫応答を開始することができるパターン認識受容体（pattern recognition receptor：PRR）の重要なファミリーである。自然宿主防御センサとして、エンドソームTLR7、8、および9は、ウイルス、細菌に由来する核酸を認識し、具体的には、TLR7／8およびTLR9は、それぞれ一本鎖RNA（single-stranded RNA：ssRNA）および一本鎖CpG-DNAを認識する。しかしながら、TLR7、8、9の異常な核酸検出は、幅広い自己免疫性疾患および自己炎症性疾患において重要なノードとして考えられる（Krieg, A. M. et al. Immunol. Rev. 2007, 220, 251. Jimenez-Dalmaroni, M. J. et al Autoimmun Rev. 2016, 15, 1. Chen, J. Q., et al. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2016, 50, 1）。抗RNA抗体および抗DNA抗体は、十分に確立されたSLE診断マーカーであり、これらの抗体は、自己RNAおよび自己DNAの両方をエンドソームへ送達することができる。自己RNA複合体が、TLR7およびTLR8によって認識され得るのに対し、自己DNA複合体は、TLR9の活性化を引き起こし得る。実際、血液および／または組織からの自己RNAおよび自己DNAのクリアランスの欠陥は、SLE（全身性エリテマトーデス）患者において明白である。TLR7およびTLR9は、SLE組織において上方調節され、それぞれループス腎炎の慢性化および活性と相関していると報告されてきた。SLE患者のB細胞において、TLR7発現は、抗RNP抗体産生と相関しているのに対し、TLR9発現は、IL-6レベルおよび抗二本鎖DNA抗体レベルと相関している。一貫して、ループスマウスモデルにおいて、TLR7は、抗RNA抗体に必要とされ、TLR9は、抗ヌクレオソーム抗体に必要とされる。その一方で、マウスにおけるTLR7またはヒトTLR8の過剰発現は、自己免疫および自己炎症を促進する。その上、TLR8の活性化は、mDC／マクロファージの炎症性サイトカイン分泌、好中球ネトース、Th17細胞の誘導、およびTreg細胞の抑制に特異的に寄与する。B細胞の自己抗体産生を促進する上で記載されたTLR9の役割に加えて、pDCにおける自己DNAによるTLR9の活性化はまた、I型IFNおよび他の炎症性サイトカインの誘導をもたらす。pDCおよびB細胞の両方におけるTLR9のこれらの役割を考慮すると、自己免疫疾患の病理発生に対する重要な寄与因子としても、自己免疫疾患に罹患している多くの患者においてTLR9を容易に活性化し得る自己DNA複合体の広範な存在としても、TLR7およびTLR8の経路の阻害の頂点における自己DNA介在性TLR9経路をさらに遮断することはさらに有益かもしれない。まとめると、TLR7、8、および9の経路は、有効なステロイド非含有および非細胞毒性の経口薬が存在しない自己免疫疾患および自己炎症性疾患の処置用の新たな治療標的を表しており、これらの経路全てを最上流から阻害することは、満足のいく治療効果をもたらすかもしれない。したがって、本発明者らは、自己免疫疾患および自己炎症性疾患の処置のための、TLR7、TLR8およびTLR9を標的とし、抑制する経口化合物を発明した。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、式（I）または（Ia）または（Ib）

10

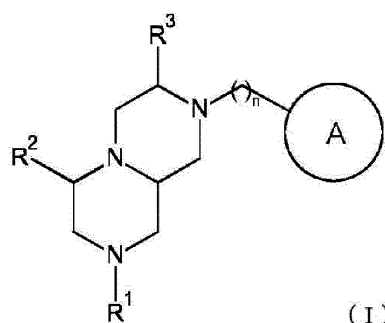
20

30

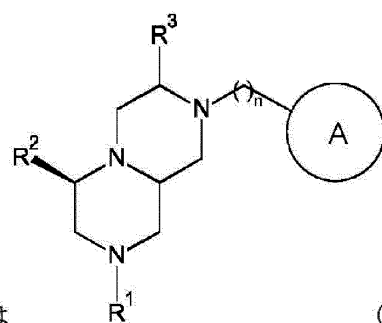
40

50

【化 1】

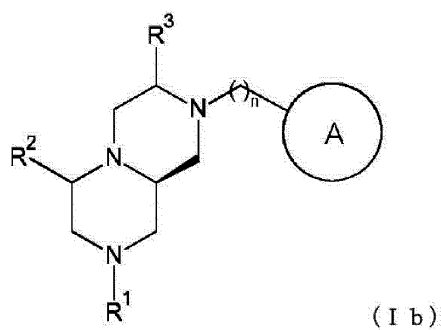


(I) または



(I a) または

10



(I b)

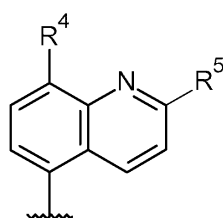
20

の新規な化合物に関し、

式中、

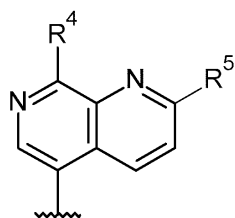
R¹は、

【化 2】



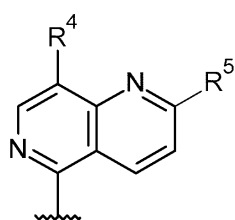
30

【化 3】



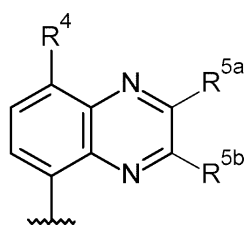
40

【化 4】

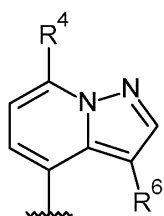


50

【化 5】

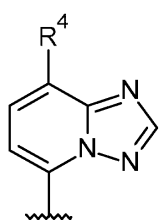


【化 6】



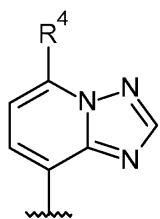
10

【化 7】



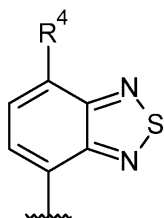
20

【化 8】



30

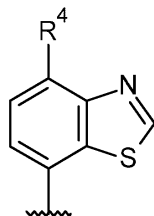
【化 9】



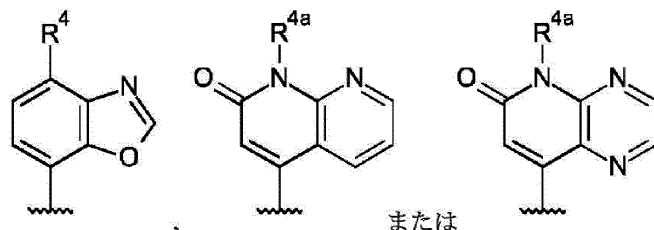
40

50

【化 10】



【化 11】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、 R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、Hおよび重水素から選択され、 R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、5～7員の単環式アリールもしくはヘテロアリールであるか；または7～12員の二環式ヘテロシクリルである；

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

本発明の別の目的は、式(I)または式(Ia)の新規化合物、その製造、本発明による化合物に基づく医薬およびその製造、ならびに、TLR7アンタゴニストおよび／またはTLR8アンタゴニストおよび／またはTLR9アンタゴニストとして、および全身性エリテマトーデスまたはループス腎炎の処置または予防のための式(I)の化合物の使用に関する。式(I)または式(Ia)の化合物は、優れたTLR7および／またはTLR8および／またはTLR9のアンタゴニズム活性を示す。加えて、式(I)または式(Ia)の化合物はまた、良好な細胞毒性、可溶性、hPBMC、ヒトマイクロソーム安定性、およびSDPKプロファイル、ならびに低いCYP阻害も示す。

【発明を実施するための形態】

【0006】

定義

「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1～6個、特に1～4個の炭素原子を含有する飽和直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどを示す。特定の「 C_{1-6} アルキル」基は、メチル、エチル、およびn-プロピルである。

【0007】

「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを示す。

【0008】

「ハロ C_{1-6} アルキル」という用語は、 C_{1-6} アルキル基の水素原子の少なくとも1つが、同じまたは異なるハロゲン原子、特に、フルオロ原子で置き換えられている C_{1-6} アルキル基を示す。ハロ C_{1-6} アルキルの例としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、もしくはトリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、もしくは

はトリフルオロエチル、またはモノフルオロプロピル、ジフルオロプロピル、もしくはトリフルオロプロピル、例えば 3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。

【0009】

「ハロピロリジニル」という用語は、ハロゲンで 1 回、2 回または 3 回置換されたピロリジニルを示す。ハロピロリジニルの例としては、ジフルオロピロリジニルおよびフルオロピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0010】

「C₃₋₇シクロアルキル」という用語は、3～7 個の炭素原子、特に 3～6 個の炭素原子を含む飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを示す。特定の「C₃₋₇シクロアルキル」基は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0011】

「アリール」という用語は、5～12 個の環原子の芳香族炭化水素単環式または二環式環系を示す。アリールの例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。アリールは、限定されないが、C₁₋₆アルキル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；1, 4-ジアゼパニル；C₁₋₆アルキルで置換された 2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノおよび C₁₋₆アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されたアゼチジニル；非置換または C₁₋₆アルキルで置換されたピペラジニル；およびアミノ、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されたピロリジニルを含む置換基によってさらに置換されていてもよい。

【0012】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O および S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12 個の環原子の芳香族複素環単環式または二環式環系を示す。ヘテロアリールの例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、またはキノキサリニルが挙げられる。ヘテロアリールは、限定されないが、C₁₋₆アルキル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；1, 4-ジアゼパニル；C₁₋₆アルキルで置換された 2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノおよび C₁₋₆アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されたアゼチジニル；非置換または C₁₋₆アルキルで置換されたピペラジニル；およびアミノ、C₁₋₆アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されたピロリジニルを含む置換基によってさらに置換されていてもよい。

【0013】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、N、O および S から選択される 1～5 個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、3～12 個の環原子の一価飽和または部分不飽和単環式または二環式環系を示す。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、N、O および S から選択される 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、4～7 個の環原子の一価飽和単環系である。単環式飽和ヘテロシクリルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジ

10

20

30

40

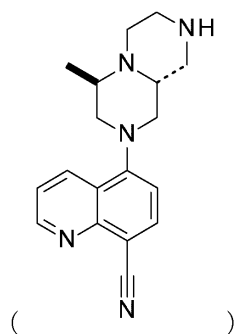
50

ニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、またはオキサゼパニルである。二環式飽和複素環の例は、アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、キヌクリジニル、オキサアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、オキサアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、オキソジアザスピロ [3. 4] オクタニル、アセチルオキソジアザスピロ [3. 4] オクタニル、チアアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、オキソアザスピロ [2. 4] ヘプタニル、オキソアザスピロ [3. 4] オクタニル、オキソアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルおよびジオキソテトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニルである。二環式ヘテロシクリルの例としては、限定されないが、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル；3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル；3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル；5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル；9-オキサー-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル；2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタンカルボニル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；イソインドリニルが挙げられる。

【0014】

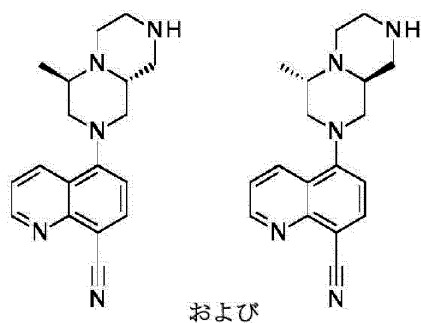
「シス異性体」および「トランス異性体」という用語は、分子または部分の相対的な立体化学を示す。例えば、「トランス-異性体」としての中間体 B

【化12】



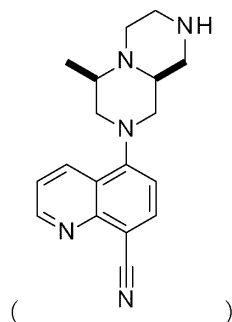
は、

【化13】



の混合物を指し；同様に、「シス-異性体」としての中間体 A

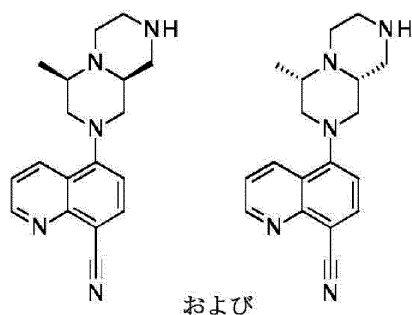
【化 1 4】



10

は、

【化 1 5】



20

の混合物を指す。相対的な立体化学を示す方法はまた、最終化合物にも適用される。

【0015】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を示す。薬学的に許容される塩は、酸性付加塩および塩基性付加塩の両方を含む。

【0016】

「薬学的に許容され得る酸性付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等の無機酸および、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸類から選択される有機酸と形成されるような薬学的に許容される塩を示す。

30

【0017】

「薬学的に許容される塩基性付加塩」という用語は、有機塩基または無機塩基と形成される薬学的に許容される塩を示す。許容され得る無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、およびアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容され得る有機非毒性塩基から得られる塩としては、天然の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペリジン (piperizine)、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂を含む、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換アミンの塩が挙げられる。

40

50

【0018】

「薬学的に活性な代謝物」という用語は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝を通じて産生される薬理的に活性な生成物を示す。体内に入った後、ほとんどの薬物はその物理的特性および生物学的効果を変化させ得る化学反応の基質となる。これらの代謝変換は、通常、本発明の化合物の極性に影響を与え、薬物が体内に分布し、体内から排出される方法を変化させる。しかしながら、場合によっては、治療効果のために薬物の代謝が必要とされる。

【0019】

「治療的有効量」という用語は、対象に投与されると、(i) 特定の疾患、状態、もしくは障害を処置もしくは予防する、(ii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状を減衰、改善、もしくは排除する、または(iii) 本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状の発症を予防もしくは遅延させる、本発明の化合物または分子の量を示す。治療的有効量は、化合物、処置される病状、処置される疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、投与の経路および形態、主治医または獣医師の判断、ならびにその他の要因に応じて異なる。

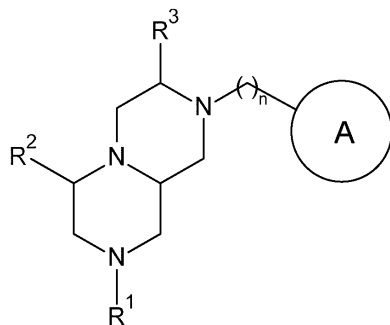
【0020】

「薬学的組成物」という用語は、哺乳動物、例えばそれを必要とするヒトに投与される薬学的に許容され得る賦形剤と共に、治療的有効量の活性医薬成分を含む混合物または溶液を示す。

【0021】

TLR7および／またはTLR8および／またはTLR9のアンタゴニスト
本発明は、(i) 式(I)

【化16】

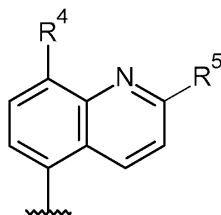


の化合物であって、

式中、

R¹は、

【化17】



10

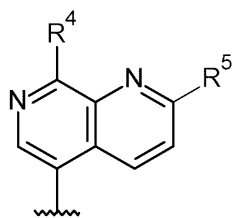
20

30

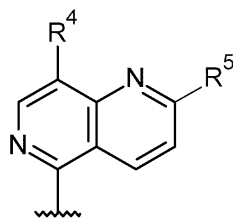
40

50

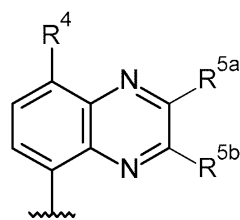
【化 1 8】



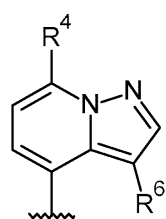
【化 1 9】



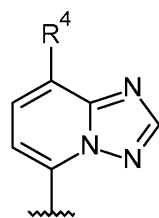
【化 2 0】



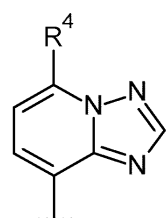
【化 2 1】



【化 2 2】



【化 2 3】



10

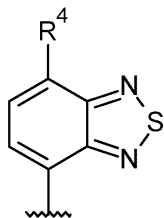
20

30

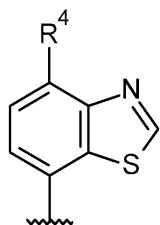
40

50

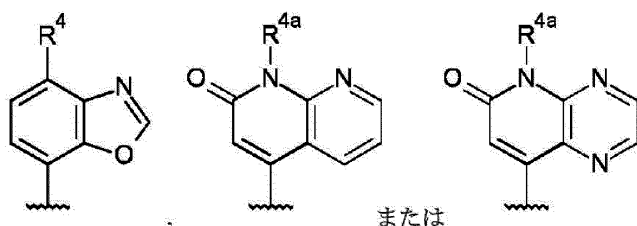
【化 2 4】



【化 2 5】



【化 2 6】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、非置換もしくは置換の5～7員の単環式アリールもしくはヘテロアリールであるか；または非置換もしくは置換の7～12員二環式ヘテロシクリルであり；

n は0、1または2である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0022】

本発明のさらなる実施形態は、(ii)式(I)の化合物であって、式中、

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；

イソインドリニル；

アミノ(C_{1-6} アルコキシ)ピロリジニル、5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニルもしくはピペラジニルで置換されたフェニル；

(ハロピロリジニル)アミノ；1, 4-ジアゼパニル；2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル；3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニル；アミノ(C_{1-6} アルコキシ)ピロリジニル；アミノ(C_{1-6} アルキル)アゼチジニル；ア

10

20

30

40

50

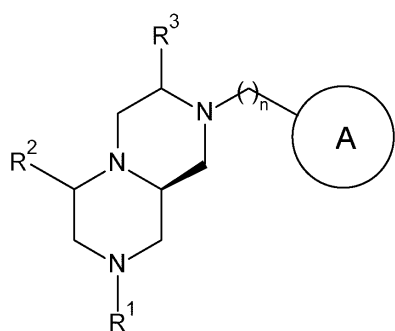
ミノ（ C_{1-6} アルキル）ピロリジニル；アミノ-1，4-オキサゼパニル；アミノ-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタニル；アミノアゼチジニル；アミノハロピロリジニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキル-2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタンカルボニル； C_{1-6} アルキル-2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタニル； C_{1-6} アルキルピペラジニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリジニル；または

アミノ（ C_{1-6} アルコキシ）ピロリジニル、アミノ（ C_{1-6} アルキル）アゼチジニル、アミノアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリミジニルである。

【0023】

本発明のさらなる実施形態は、(iii)式(Ib)、

【化27】



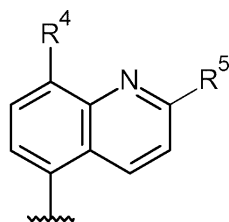
(Ib)、

の化合物であり、

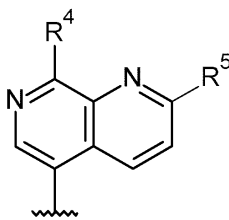
式中、

R^1 は、

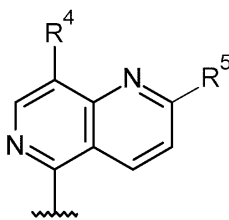
【化28】



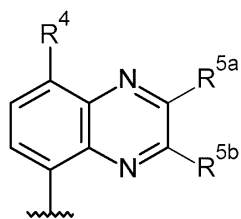
【化29】



【化30】

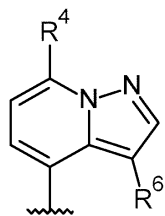


【化 3 1】



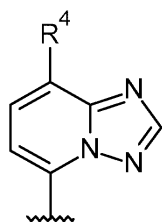
【化 3 2】

10



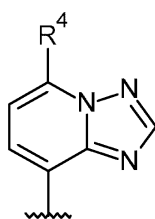
【化 3 3】

20



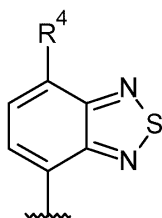
【化 3 4】

30



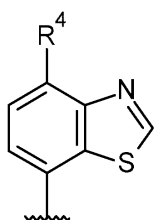
【化 3 5】

40

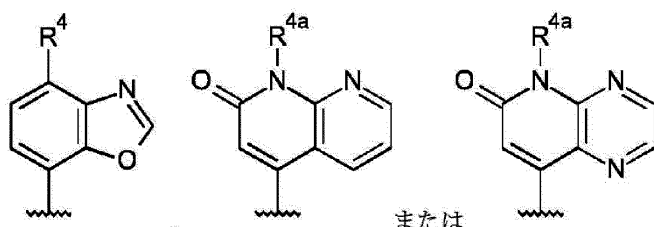


【化 3 6】

50



【化 3 7】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 はHであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；

イソインドリニル；

アミノ(C_{1-6} アルコキシ)ピロリジニル、5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニルもしくはピペラジニルで置換されたフェニル；

(ハロピロリジニル)アミノ；1, 4-ジアゼパニル；2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル；3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニル；アミノ(C_{1-6} アルコキシ)ピロリジニル；アミノ(C_{1-6} アルキル)アゼチジニル；アミノ(C_{1-6} アルキル)ピロリジニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル；アミノアゼチジニル；アミノハロピロリジニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンカルボニル； C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル； C_{1-6} アルキルピペラジニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリジニル；または

アミノ(C_{1-6} アルコキシ)ピロリジニル、アミノ(C_{1-6} アルキル)アゼチジニル、アミノアゼチジニル、 C_{1-6} アルキルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基によって1回もしくは2回置換されたピリミジニルであり；

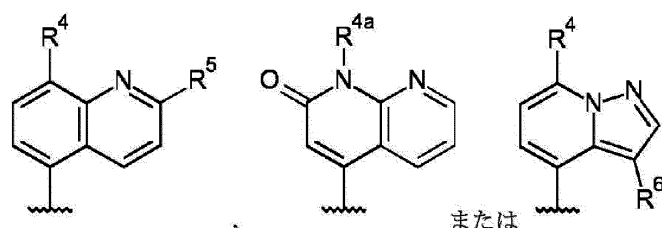
n は0、1または2である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0024】

本発明のさらなる実施形態は、(iv)式中 R^1 が、

【化 3 8】



であり；ここで、 R^4 が、シアノであり、 R^{4a} が、 C_{1-6} アルキルであり； R^5 が、H

または重水素であり； R^6 がHである、(i)～(iii)のいずれか1つに記載の、式(I)または式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0025】

本発明のさらなる実施形態は、(v)式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキルである、(i)～(iv)のいずれか1つに記載の、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0026】

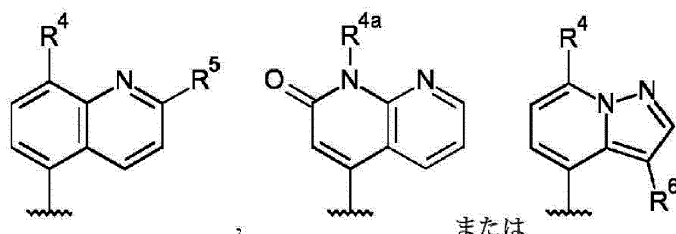
本発明のさらなる実施形態は、(vi) (i)～(v)のいずれか1つに記載の、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

R^1 は、

【化39】



20

であり、ここで、 R^4 はシアノであり； R^{4a} は C_{1-6} アルキルであり； R^5 は、Hまたは重水素であり、 R^6 はHであり；

R^2 はメチルであり、

R^3 はHであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル；イソインドリン-4-イル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルフェニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルフェニル；モルホリン-2-イルフェニル；ピペラジン-1-イルフェニル；(4-フルオロピロリジン-3-イル)アミノ(メチル)ピリジニル；1, 4-ジアゼパン-1-イルピリジニル；2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル(メチル)ピリジニル；2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルピリジニル；2-メチルピペラジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル(メチル)ピリジニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)ピリジニル；3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル(メチル)ピリジニル；3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル(メチル)ピリジニル；3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルピリジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリジニル；3-メチルピペラジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3-メチルピペラジン-1-イルピリジニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.

30

40

50

5] ノナン-2-イルピリジニル；6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル（メチル）ピリジニル；6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イルピリジニル；6-アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル（メチル）ピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル（メチル）ピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル（メチル）ピリジニル；9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル（メチル）ピリジニル；ピペラジン-1-イル（メチル）ピリジニル；ピペラジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル（メチル）ピリミジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル（メチル）ピリミジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリミジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリミジニル；ピペラジン-1-イル（メチル）ピリミジニルまたはピペラジン-1-イルピリミジニルであり；

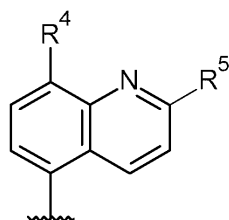
n は 0、1 または 2 である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0027】

本発明のさらなる実施形態は、(vii) (i) ~ (vi) のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (Ia) または (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹ は、

【化40】



であり；ここで、R⁴ はシアノであり；R⁵ は、H または重水素である。

【0028】

本発明のさらなる実施形態は、(viii) (i) ~ (vii) のいずれか 1 つに記載される、式 (I) または (Ia) または (Ib) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

モルホリニルで置換されたフェニル；

3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル；アミノ (C₁₋₆ アルコキシ) ピロリジニル；アミノ (C₁₋₆ アルキル) アゼチジニル；アミノハロピロリジニル；C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で 1 回または 2 回置換されたピリジニル；

アミノ (C₁₋₆ アルコキシ) ピロリジニル；アミノ (C₁₋₆ アルキル) アゼチジニルおよび C₁₋₆ アルキルから独立して選択される置換基で 2 回置換されたピリミジニルである。

【0029】

本発明のさらなる実施形態は、(ix) (i) ~ (viii) のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (Ia) の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；モルホリニルフェニル；ピペラジニルピリジニル；(アミノ (C₁₋₆ アルコキシ) ピロリジニル) ピリジニル；(アミノハロピロリジニル) ピリジニル；ピペラジニル (C₁₋₆ アルキル) ピリジニル；(アミノ (C₁₋₆ アルコキシ) ピロリジニル) ピリジニル；(アミノハロピロリジニル) ピリジニル；(C₁₋₆ アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) ピリジニル；(アミノ

10

20

30

40

50

(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリジニル; C₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリジニル; 3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル(C₁₋₆アルキル)ピリジニル; (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル)ピリジニル; C₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリミジニルまたはC₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルコキシ)ピロリジニル)ピリミジニルである。

【0030】

本発明のさらなる実施形態は、(ix'')(i)~(viii)のいずれか1つに記載の、式(I)または(Ia)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル; モルホリニルフェニル; ピペラジニルピリジニル; (アミノ(C₁₋₆アルコキシ)ピロリジニル)ピリジニル; (アミノハロピロリジニル)ピリジニル; ピペラジニル(C₁₋₆アルキル)ピリジニル; (アミノ(C₁₋₆アルコキシ)ピロリジニル)ピリジニル; (アミノハロピロリジニル)ピリジニル; (C₁₋₆アルキル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル)ピリジニル; (アミノ(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリジニル; C₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリジニル; C₁₋₆アルキル(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル)ピリジニル; C₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルキル)アゼチジニル)ピリミジニルまたはC₁₋₆アルキル(アミノ(C₁₋₆アルコキシ)ピロリジニル)ピリミジニルである。

【0031】

本発明のさらなる実施形態は、(x)(i)~(ix)のいずれか1つに記載の式(I)もしくは(Ia)もしくは(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Aが1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル; モルホリン-2-イルフェニル; (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-2-メチル-3-ピリジニル; (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; 2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル; 6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジニル; 6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジニル; 6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジニル; 6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルまたは(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルである。

【0032】

本発明のさらなる実施形態は、(x'')(i)~(ix)および(ix'')(i)~(ix)のいずれか1つに記載の、式(I)または(Ia)もしくは(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル; モルホリン-2-イルフェニル; (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-2-メチル-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; (3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル; 2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル; 6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジニル; 6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジニル

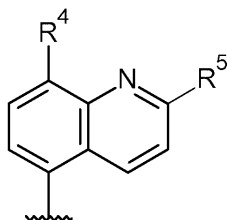
； 6-（6-メチル-2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）-3-ピリジニル；6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；（3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル）-6-メチル-ピリミジン-4-イルまたは（3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル）-6-メチル-ピリミジン-4-イルである。

【0033】

本発明のさらなる実施形態は、(xi) (i) ~ (x) のいずれか1つに記載される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹は、

【化41】



であり；ここで、R⁴は、シアノであり；R⁵は、Hまたは重水素であり；

R²は、C₁₋₆アルキルであり、

R³は、Hであり；

環Aは、1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリニル；

モルホリニルで置換されたフェニル；

3，4，4a，5，7，7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ〔3，4-b〕〔1，4〕オキサジニル；アミノ（C₁₋₆アルコキシ）ピロリジニル；アミノ（C₁₋₆アルキル）アゼチジニル；アミノハロピロリジニル；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキル-2，6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタニルおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で1回または2回置換されたピリジニル；

アミノ（C₁₋₆アルコキシ）ピロリジニル；アミノ（C₁₋₆アルキル）アゼチジニルおよびC₁₋₆アルキルから独立して選択される置換基で2回置換されたピリミジニルであり；

nは0、1または2である、化合物、

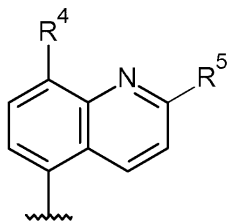
またはその薬学的に許容される塩である。

【0034】

本発明のさらなる実施形態は、(xii) (i) ~ (xi) のいずれか1つに記載の、式(I)または式(Ia)の化合物であって、式中、

R¹は、

【化42】



であり；ここで、R⁴は、シアノであり；R⁵は、Hまたは重水素であり；

R²は、C₁₋₆アルキルであり；

R³は、Hであり；

環Aは、1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリニル；モルホリニルフェニル；ピペラジニルピリジニル；（アミノ（C₁₋₆アルコキシ）ピロリジニル）ピリジニル；（アミノハロピロリジニル）ピリジニル；ピペラジニル（C₁₋₆アルキル）ピリジニル；（アミ

ノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル) ピリジニル; (アミノハロピロリジニル) ピリジニル; (C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) ピリジニル; (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリジニル; C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリジニル; 3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル (C_{1-6} アルキル) ピリジニル; (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル) ピリジニル; C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリミジニルまたは C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル) ピリミジニルであり;

n は 0、1 または 2 である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

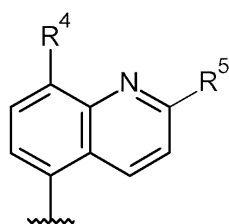
10

【0035】

本発明のさらなる実施形態は、(x i i ' ') (i) ~ (x i) 、(i x ' ') および (x ' ') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物であって、
式中、

R^1 は、

【化 43】



20

であり; ここで、 R^4 は、シアノであり; R^5 は、H または重水素であり;

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり;

R^3 は、H であり;

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル; モルホリニルフェニル; ピペラジニルピリジニル; (アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル) ピリジニル; (アミノハロピロリジニル) ピリジニル; ピペラジニル (C_{1-6} アルキル) ピリジニル; (アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル) ピリジニル; (アミノハロピロリジニル) ピリジニル; (C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル) ピリジニル; (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリジニル; C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリジニル; C_{1-6} アルキル (3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジニル) ピリジニル; C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニル) ピリミジニルまたは C_{1-6} アルキル (アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル) ピリミジニルであり;

30

n は 0、1 または 2 である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0036】

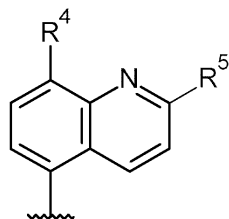
40

本発明のさらなる実施形態は、(x i i i) (i) ~ (x i i) のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物であって、式中、

R^1 は、

50

【化 4 4】



であり；ここで、 R^4 は、シアノであり； R^5 は、Hまたは重水素であり；

R^2 は、メチルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；4-(モルホリン-2-イル)フェニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-2-メチル-3-ピリジニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジニル；6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジニル；6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジニル；6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルまたは(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルであり；

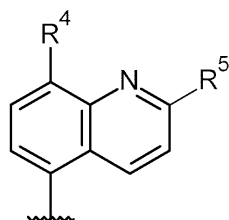
n は、0、1または2である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0037】

本発明のさらなる実施形態は、(x i i i ' ')(i) ~ (x i i)、(i x ' ')、(x ' 30)
) および (x i i ' ') のいずれか1つに記載の、式(I)または(I a)または(I b)
の化合物であって、式中、

R^1 は、

【化 4 5】



であり；ここで、 R^4 は、シアノであり； R^5 は、Hまたは重水素であり；

R^2 はメチルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；モルホリン-2-イルフェニル；(3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル)-2-メチル-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-

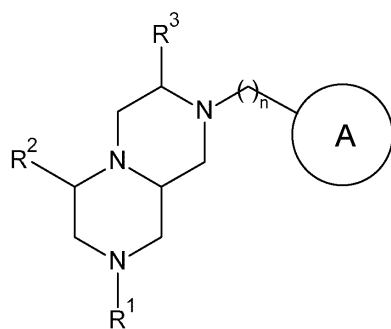
3-ピリジニル；2-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジニル；6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジニル；6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジニル；6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジニル；(3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルまたは(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イルであり；

nは、0、1または2である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0038】

本発明は、(i')式(I)

【化46】



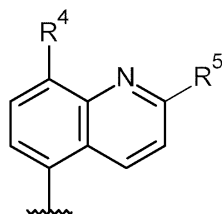
(I)、

の化合物であって、

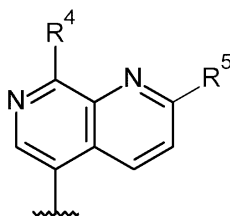
式中、

R¹は、

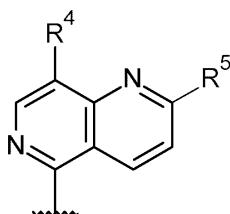
【化47】



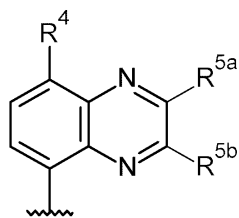
【化48】



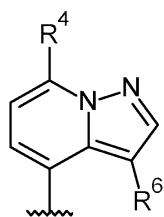
【化49】



【化 5 0】

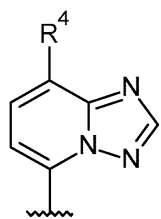


【化 5 1】



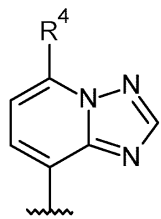
10

【化 5 2】



20

【化 5 3】



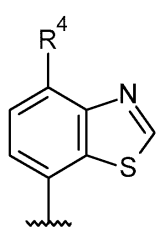
30

【化 5 4】



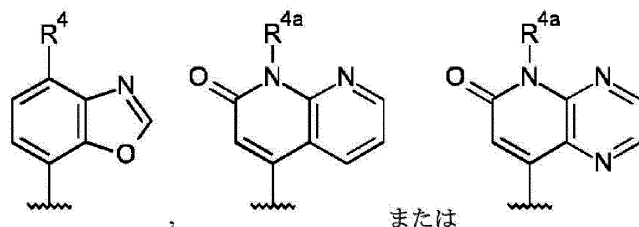
40

【化 5 5】



50

【化 5 6】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は、独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、5～7員の単環式アリールもしくはヘテロアリールであるか；または7～12員の二環式ヘテロシクリルであり；

n は、0、1または2である、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0039】

本発明のさらなる実施形態は、(iii')式(I)の化合物であり、式中、

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；

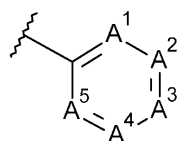
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；

イソインドリニル；

または

【化 5 7】



であり、式中、

A^1 は、Nまたは CR^a であり；

A^2 はNまたは CR^b であり；

A^3 はNまたは CR^c であり；

A^4 はNまたは CR^d であり；

A^5 はNまたは CR^e であり、

式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e はH、 C_{1-6} アルキル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；1, 4-ジアゼパニル； C_{1-6} アルキルで置換された2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されたアゼチジニル；非置換または C_{1-6} アルキルで置換されたピペラジニル；またはアミノ、 C_{1-6} アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されたピロリジニルから独立して選択される。

【0040】

本発明のさらなる実施形態は、(iii')式(Ia)、

10

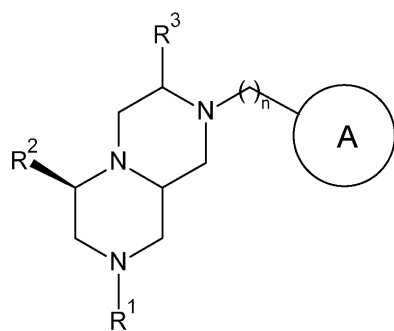
20

30

40

50

【化 5 8】



(I a)、

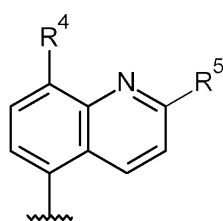
10

の化合物であって、

式中、

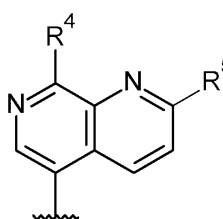
R¹は、

【化 5 9】



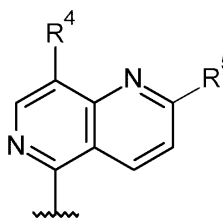
20

【化 6 0】



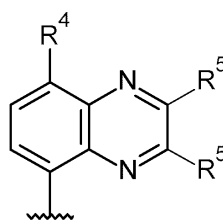
30

【化 6 1】



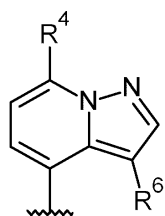
40

【化 6 2】



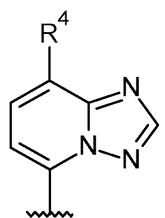
50

【化 6 3】



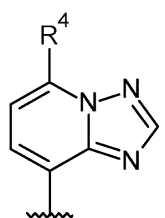
【化 6 4】

10



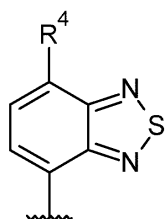
【化 6 5】

20



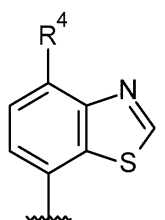
【化 6 6】

30



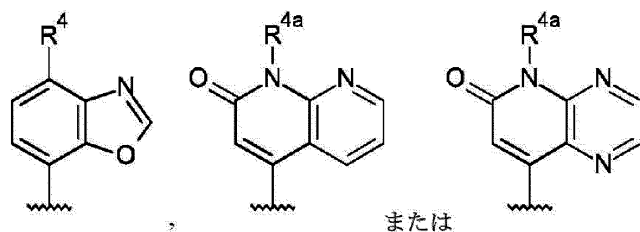
【化 6 7】

40



50

【化 6 8】



であり；ここで、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノであり； R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり； R^5 、 R^{5a} および R^{5b} は、独立して、Hおよび重水素から選択され； R^6 は、Hまたはハロゲンであり；

R^2 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、Hであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル；

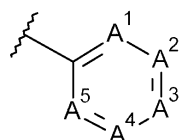
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジニル；

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジニル；

イソインドリニル；

または

【化 6 9】



であり；式中、

A^1 はNまたは CR^a であり；

A^2 はNまたは CR^b であり；

A^3 はNまたは CR^c であり；

A^4 はNまたは CR^d であり；

A^5 はNまたは CR^e であり、

式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e はH、 C_{1-6} アルキル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニル；1, 4-ジアゼパニル； C_{1-6} アルキルで置換された2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナニル；アミノ-1, 4-オキサゼパニル；アミノおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されたアゼチジニル；非置換または C_{1-6} アルキルで置換されたピペラジニル；またはアミノ、 C_{1-6} アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されたピロリジニル；から独立して選択され；

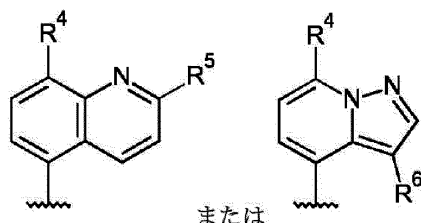
n は、0、1または2である、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0041】

本発明のさらなる実施形態は、(iv') (i') ~ (iii') のいずれか1つに記載の、式(I)または式(Ia)または式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、

【化 70】



であり；ここで、 R^4 は、シアノであり、 R^5 は、Hまたは重水素であり； R^6 は、Hまたはハロゲンである。

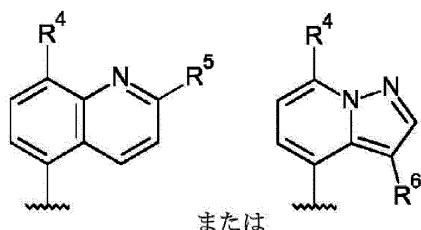
10

【0042】

本発明のさらなる実施形態は、(v') (i') ~ (iv') のいずれか1つに記載の、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物であり、式中、

R^1 は、

【化 71】



20

であり；ここで、 R^4 はシアノであり； R^5 は、Hまたは重水素であり； R^6 は、Hまたはフルオロであり；

R^2 は、Hまたはメチルであり；

R^3 はHであり；

環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル；1, 4-ジアゼパン-1-イルピリジニル；3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イルピリジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル(メチル)ピリジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル(メチル)ピリミジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル(メチル)ピリミジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルフェニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリミジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリジニル；3-アミノアゼチジン-1-イルピリミジニル；3-メチルピペラジン-1-イルピリジニル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル；5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルフェニル；5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルピリジニル；6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル(メチル)ピリジニル；6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イルピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルピリジニル；イソインドリン-4-イル；ピペラジン-1-イル(メチル)ピリジニル；ピペラジン-1-イル(メチル)ピリミジニル；ピペラジン-1-イルフェニル；ピペラジン-1-イルピリジニル；またはピペラジン-1-イルピリミジニルであり；

30

40

50

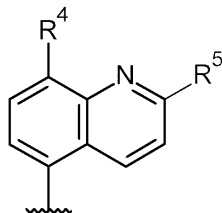
n は、0、1 または 2 である、化合物、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0043】

本発明のさらなる実施形態は、(v i ')(i ') ~ (v ') のいずれか 1 つに記載される、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^1 は、

【化 7 2】



10

であり；ここで、 R^4 はシアノであり； R^5 は、H または重水素である。

【0044】

本発明のさらなる実施形態は、(v i i ')(i ') ~ (v i ') のいずれか 1 つに記載される、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、 C_{1-6} アルキルである。

20

【0045】

本発明のさらなる実施形態は、(v i i i ')(i ') ~ (v i i ') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または式 (I a) または (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 はメチルである。

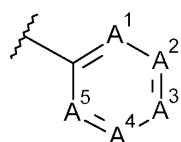
【0046】

本発明のさらなる実施形態は、(i x ')(i ') ~ (v i i i ') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルまたは

30

【化 7 3】



であり；ここで、

A^1 は CH であり；

A^2 は CR^b であり、ここで、 R^b は、H または C_{1-6} アルキルであり；

40

A^3 は、N または CR^c であり、ここで、 R^c は、ピペラジニル；アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル；アミノハロピロリジニル； C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタニル；またはアミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニルであり；

A^4 は、N または CR^d であり、ここで、 R^d は、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニルまたはアミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニルであり；

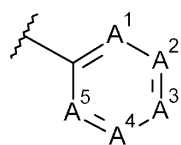
A^5 は、N または CR^e であり、ここで、 R^e は、H または C_{1-6} アルキルである。

【0047】

本発明のさらなる実施形態は、(x ')(i ') ~ (i x ') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

50

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルまたは
【化 7 4】



であり；ここで、

A¹ は CH であり；

A² は CR^b であり、ここで、R^b は、H またはメチルであり；

A³ は、N または CR^c であり、ここで、R^c は、ピペラジン-1-イル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル；または 3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルであり；

A⁴ は N または CR^d であり、ここで、R^d は 3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルまたは 3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルであり；

A⁵ は N または CR^e であり、ここで、R^e は、H またはメチルである。

【0048】

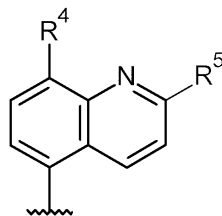
本発明のさらなる実施形態は、(x i') (i') ~ (x') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル (メチル) ピリミジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル (メチル) ピリミジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イルピリジニル；ピペラジン-1-イル (メチル) ピリジニル；またはピペラジン-1-イルピリジニルである。

【0049】

本発明のさらなる実施形態は、(x i i') (i') ~ (x i') のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物であって、式中、

R¹ は、

【化 7 5】



であり；ここで、R⁴ は、シアノであり；R⁵ は、H または重水素であり；

R² は、C₁₋₆ アルキルであり；

R³ は、H であり；

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルまたは

10

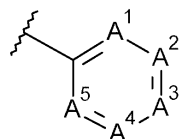
20

30

40

50

【化 7 6】



であり；ここで、

A^1 は CH であり；

A^2 は CR^b であり、ここで、 R^b は、 H または C_{1-6} アルキルであり；

A^3 は、 N または CR^c であり、ここで、 R^c は、ピペラジニル、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニル；アミノハロピロリジニル； C_{1-6} アルキル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル；またはアミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニルであり；

A^4 は、 N または CR^d であり、ここで、 R^d は、アミノ (C_{1-6} アルコキシ) ピロリジニルまたはアミノ (C_{1-6} アルキル) アゼチジニルであり；

A^5 は、 N または CR^e であり、ここで、 R^e は、 H または C_{1-6} アルキルであり；

n は、0、1 または 2 である、化合物、

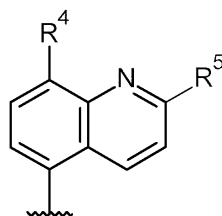
またはその薬学的に許容される塩である。

【0050】

本発明のさらなる実施形態は、 $(x\ i\ i\ i')$ (i') $\sim$ $(x\ i\ i')$ のいずれか 1 つに記載の、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物であって、式中、

R^1 は、

【化 7 7】



であり；ここで、 R^4 は、シアノであり； R^5 は、 H または重水素であり；

R^2 は、メチルであり；

R^3 は、 H であり；

環 A は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル (メチル) ピリミジニル；3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル (メチル) ピリミジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イルピリジニル；6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イルピリジニル；ピペラジン-1-イル (メチル) ピリジニル；またはピペラジン-1-イルピリジニルであり；

n は、0、1 または 2 である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0051】

本発明の他の実施形態は、以下から選択される、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物である：

5-[シス-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a]

ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [シス-4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [シス-4-メチル-8- [(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル) メチル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [シス-8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

10

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イルメチル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- [(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

20

5- [(4R, 9aS)-8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルメチル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-4-メチル-8- [2- (6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) エチル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

30

5- [(4R, 9aS)-8- [2- [6- [(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] -3-ピリジル] エチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-8- [2- [5- [(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] -2-ピリジル] エチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-8- [[6- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -3-ピリジル] メチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

40

5- [(4R, 9aR)-4-メチル-8- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-8- [2- [6- [(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] -3-ピリジル] エチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5- [(4R, 9aS)-8- [2- [6- [(3R, 4R)-3-アミノ-4-フル

50

オローピロリジン-1-イル]-3-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[5-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオローピロリジン-1-イル]-2-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル] エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

10

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル] エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル] エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

20

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] フェニル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

30

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[4-(5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) フェニル] エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(6-メチル-2-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

40

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジ

50

ン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル;

5-(8-イソインドリン-4-イル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

10

5-[2-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[4-[3-アミノアゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

20

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

30

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[2-[6-[(6R)-6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル]-4-メチル-3-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

40

5-[トランス-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(6S)-6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(6R)-6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-4-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-

50

イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - (3 - アミノ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ピリジル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [(5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [6 - [(3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [6 - (5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) 3 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [(2 - メチル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - ピリジル) メチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルメチル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ジュウテリオ - キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] 2 - ジュウテリオ - キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ジュウテリオ - キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 4 - メチル - 8 - [2 - [6 - (6 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ピリジル] エチル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ジュウテリオ - キノリン - 8 - カルボニトリル;

5 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - (3 - アミノ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イル) - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] キノリン - 8 - カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [4 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - 3 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [6 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ピリジル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - 3 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - カルボニトリル;

4 - [(4R, 9aS) - 8 - [2 - [4 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチル] - 4 - メチル - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - カルボニトリル;

10

20

30

40

50

4-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-(イソインドリン-4-イルメチル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル;

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-メチル-6-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル]メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[6-[(3R)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル]-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[6-[(3S, 4R)-4-フルオロピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル] アミノ] －2－メチル－3－ピリジル] メチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[[2－メチル－6－(9－オキサ－3, 7－ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－イル)－3－ピリジル] メチル] －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－8－[2－[6－[(3R)－3－アミノ－3－メチル－ピロリジン－1－イル]－3－ピリジル] エチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] 2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

10

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[(2－メチル－6－[(2S)－2－メチルピペラジン－1－イル]－3－ピリジル] メチル] －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[(2－メチル－6－[(3R)－3－メチルピペラジン－1－イル]－3－ピリジル] メチル] －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[(4－メチル－6－ピペラジン－1－イル－3－ピリジル) メチル] －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

20

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[(3－メチル－6－ピペラジン－1－イル－2－ピリジル) メチル] －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－8－[2－[2－[(3R, 4S)－3－アミノ－4－フルオロ－ピロリジン－1－イル]－4－ピリジル] エチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

30

5－[(4R, 9aS)－8－[[6－(3, 6－ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン－3－イル)－2－メチル－3－ピリジル] メチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－8－[[6－(3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル)－2－メチル－3－ピリジル] メチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

5－[(4R, 9aS)－8－[[6－[(1S, 4S)－2, 5－ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－2－イル] －2－メチル－3－ピリジル] メチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

40

4－[(4R, 9aR)－4－メチル－8－(3－メチル－5－ピペラジン－1－イル－2－ピリジル) －3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －1－メチル－1, 8－ナフチリジン－2－オン；

5－[(4R, 9aS)－8－[[6－[(1S, 4S)－2, 5－ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－2－イル] －4－メチル－3－ピリジル] メチル] －4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ [1, 2－a] ピラジン－2－イル] －2－ジウテリオ－キノリン－8－カルボニトリル；

50

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(3R)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

10

5-[(4R, 9aS)-8-[6-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

20

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aR)-8-[5-(6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

30

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(3R)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル)-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;

40

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2R]-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2S]-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル;

5-[(4S, 9aR)-8-[5-(3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリ

50

オーキノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]エチル]-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[(6R)-6-アミノ-1, 4-オキゼパン-4-イル]-3-メチル-2-ピリジル]4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[6-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

4-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-8-ナフチリジン-2-オン；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[6-[2-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]エチル]-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]メチル]-6-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル]-3-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；
および

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2R]-モルホリン-2-イル] フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-キノリン-8-カルボニトリル；

またはその薬学的に許容される塩。

【0052】

合成

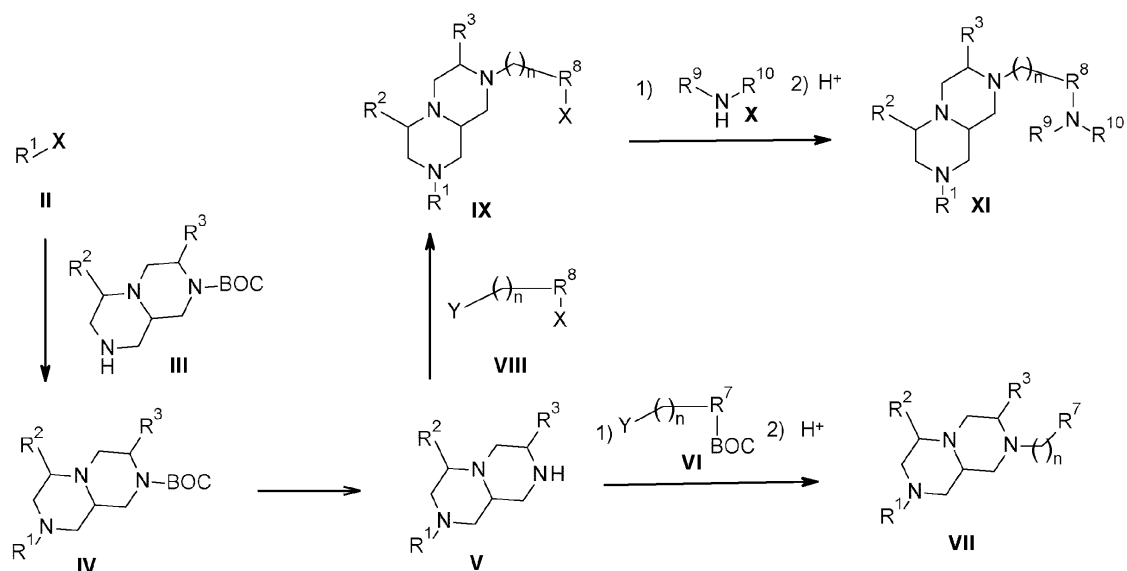
本発明の化合物は、任意の従来の手段によって調製することができる。これらの化合物ならびにそれらの出発物質を合成するための好適なプロセスは、以下のスキームおよび実施例に示されている。全ての置換基、特に $R^1 - R^5$ は、特に明記しない限り、上記で定義したとおりである。さらに、特に明記しない限り、全ての反応、反応条件、略語、および記号は、有機化学における当業者に周知の意味を有する。

【0053】

式(I)、(VII)または(XI)の化合物を調製するための一般的な合成経路を以下に示す。

スキーム1

【化78】



【0054】

n は0、1または2であり； X はハロゲンであり； Y はハロゲンまたはメタンスルホネートであり； R^7 および R^8 はアリールまたはヘテロアリールであり； R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成する。

【0055】

本発明の化合物の合成は、ハロゲン化物IIから開始した。ハロゲン化物IIと式IIの化合物との間の、Ruphos Pd-G2などの触媒および Cs_2CO_3 などの塩基を用いたBuchwald-Hartwigアミノ化反応により、式IVの化合物が得られる（参照Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805-818；Chem. Rev. 2016, 116, 12564-12649；Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131-209；およびそこに引用されている参考文献）。あるいは、式IVの化合物はまた、DIPEA、 $NaHCO_3$ および K_2C

O₃などの塩基の存在下において、ハロゲン化物ⅠⅠと式ⅠⅠⅠの化合物との間の求核置換を介して得ることもできる。酸性条件下（例えば、EtOAc中のHClおよびDCM中のTFA）での式ⅠⅤの化合物のBoc脱保護によって化合物Ⅴが得られ、これを、塩基、例えば、DIPEA NaHCO₃およびK₂CO₃の存在下での式ⅤⅠの化合物による求核置換、または式ⅤⅠの化合物とのBuchwald-Hartwigアミノ化反応のいずれかを介して式ⅤⅠⅠの化合物に変換し、続いて適切な脱保護を行うことができる。一方、式Ⅴの化合物は、求核置換を介して式ⅤⅠⅠⅠの化合物と反応して、式ⅠⅩの化合物を得ることができる。式ⅠⅩの化合物とアミンⅩとの間のBuchwald-Hartwigアミノ化反応または求核置換、その後の適切な脱保護により、式ⅩⅠの化合物を得ることができる。

10

【0056】

式（Ⅰa）の化合物は、キラル出発物質を使用してスキーム1にしたがって合成することができる。

【0057】

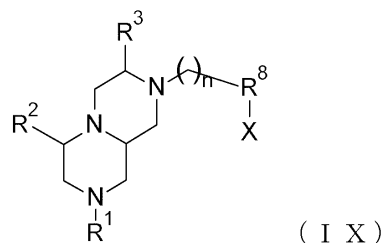
本発明の化合物は、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることができ、これらは、当該技術分野で周知の方法、例えば、（キラル）HPLCまたはSFCによって分離することができる。

【0058】

本発明はまた、式（Ⅰ）または式（Ⅰa）の化合物の調製のためのプロセスであって、
a) 式（ⅠⅩ）、

20

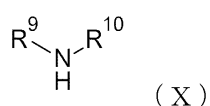
【化79】



の化合物とアミン（Ⅹ）、

30

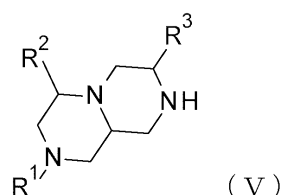
【化80】



との間のBuchwald-Hartwigアミノ化反応または求核置換の工程；

b) 式（Ⅴ）、

【化81】

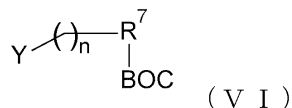


40

の化合物と式（ⅤⅠ）、

50

【化 8 2】



の化合物との間の Buchwald-Hartwig アミノ化反応または求核置換の工程；
のいずれか 1 つを含み、

式中、 n は 0、1 または 2 であり； X はハロゲンであり； Y はハロゲンまたはメタンスルホネートであり、 R^7 および R^8 はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する。

10

【0059】

式 (I) または式 (Ia) の化合物はまた、上記プロセスに従って製造された場合、本発明の対象となる。

【0060】

適応症および処置方法

本発明は、TLR7 および／または TLR8 および／または TLR9 アンタゴニストとして使用することができ、TLR7 および／または TLR8 および／または TLR9 を介した経路活性化、ならびに全ての種類のサイトカインおよび全ての形態の自己抗体の産生を通じて媒介される自然免疫応答および適応免疫応答を含むがこれらに限定されない、それぞれの下流の生物学的イベントを阻害する化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、形質細胞様樹状細胞、B細胞、T細胞、マクロファージ、単球、好中球、ケラチノサイト、上皮細胞を含むがこれらに限定されない、そのような受容体（複数可）を発現する全ての種類の細胞において、TLR7 および／または TLR8 および／または TLR9 をブロックするのに有用である。したがって、上記化合物は、全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎の治療薬または予防薬として使用することができる。

20

【0061】

本発明は、処置または予防を必要とする患者における全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎の処置または予防のための方法を提供する。

【0062】

他の実施形態は、そのような処置を必要とする哺乳動物における全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎を処置または予防する方法を含み、ここで、該方法は、治療的有效量の式 (I) の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩を該哺乳動物に投与することを含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図 1】化合物 N の X 線構造

【図 2】化合物 P の X 線構造

【図 3 A】マウス血清中の IP-10 のレベルを、実施例 106 または対照免疫抑制剤 MMF の 1 週間の処置後に測定した。

【図 3 B】実施例 106 または対照免疫抑制剤 MMF の 2 週間の処置後に、マウス血清中の抗 dsDNA 抗体のレベルを測定した。

40

【図 3 C】実施例 106 または対照免疫抑制剤 MMF の 5 週間の処置後に尿サンプルを採取した。尿アルブミン (UALB)、尿クレアチニン (UCR) のレベルを、尿アルブミン対クレアチニンの比 (UACR) を算出するために測定した。

【図 3 D】実施例 106 または対照免疫抑制剤 MMF の 6 週間の処置後に脾臓を回収し、秤量した。

【実施例】

【0064】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されるであろう。ただし、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

50

【0065】

略語

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されるであろう。ただし、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0066】

本明細書で使用される略語は、以下のとおりである：

ACN：アセトニトリル

Boc₂O：二炭酸ジ-tertブチル

BINAP：2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ジナフタレン

DCM：ジクロロメタン

DCE：ジクロロエタン

DIPEAまたはDIEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DIBAL-H：水素化ジイソブチルアルミニウム

DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DMA：N, N-ジメチルアセチルアミン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DPPP：1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン

EAまたはEtOAc：酢酸エチル

FA：ギ酸

HATU：1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ

[4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

IC₅₀：半数阻害濃度

IPA：イソプロパノール

LCMS：液体クロマトグラフィ質量分析

MS：質量分析法

NBS：N-ブロモスクシンイミド

PE：石油エーテル

分取HPLC：分取高速液体クロマトグラフィ

分取TLC：分取薄層クロマトグラフィ

PPh₃：トリフェニルホスフィン

Pd₂(dba)₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

Rf：保持係数

rt：室温

RT：保持時間

RuPhos Pd G2：第2世代のクロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パラジウム（II）

セレクトフルオル、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンビス（テトラフルオロボラート）

SFC：超臨界流体クロマトグラフィ

tBuXPhos Pd G3：メタンスルホナート（2-ジ-tertブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-tertブチル-1, 1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）

TEA：トリメチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィ

キサントホス：4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン

XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6-トリイソプロピルビフ

10

20

30

40

50

エニル

XPhos Pd G2：クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]
パラジウム（II）

v/v 体積比

LYSA 凍結乾燥溶解度アッセイ

【0067】

一般的な実験条件

中間体および最終化合物を、次の機器のいずれか1つを用いて、フラッシュクロマトグラフィにより精製した：i) Biotage SP1システムおよびQuad12/25カートリッジモジュール、ii) ISCO combi-flashクロマトグラフィ機器。シリカゲルの商標および細孔径：i) KP-SIL 60 Å、粒径：40-60 μm；ii) CAS登録番号：シリカゲル：63231-67-4、粒子サイズ：47-60ミクロンシリカゲル；iii) Qingdao Haiyang Chemical Co., LtdのZCX、細孔：200-300または300-400。

【0068】

中間体および最終化合物を、XBridge商標Prep-C18（5 μm、OBD（商標）30×100mm）カラム、SunFire商標Prep-C18（5 μm、OBD商標30×100mm）カラム、Phenomenex Synergi-C18（10 μm、25×150mm）またはPhenomenex Gemini-C18（10 μm、25×150mm）を用いる逆相カラム上での分取HPLCによって精製した。Waters AutoP精製システム（サンプルマネージャー2767、ポンプ2525、検出器：Micromass ZQおよびUV2487、溶媒システム：アセトニトリルおよび水中0.1%水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中0.1%FA、またはアセトニトリルおよび水中0.1%TFA）、またはGilson-281精製システム（ポンプ322、検出器：UV 156、溶媒系システム：アセトニトリルおよび水中0.05%水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中0.225%FA；アセトニトリルおよび水中0.05%HCl；アセトニトリルおよび水中0.075%TFA；またはアセトニトリルおよび水）を使用して、逆相カラムでの分取HPLCにより精製した。

【0069】

SFCキラル分離について、中間体を、キラルカラム（Daicel chiralpak IC、5 μm、30×250mm）、AS（10 μm、30×250mm）またはAD（10 μm、30×250mm）によって、Mettler Toledo Multigram IIIシステムSFC、Waters 80Q分取SFCまたはThar80分取SFC、溶媒システム：CO₂およびIPA（IPA中の0.5%TEA）またはCO₂およびMeOH（MeOH中の0.1%NH₃・H₂O）、背圧100バール、254または220 nmの検出紫外線を用いて分離した。

【0070】

化合物のLC/MSスペクトルを、LC/MS（Waters商標Alliance 2795-Micromass ZQ、Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ、またはAgilent Alliance 6110-Micromass ZQ）を用いて得た。LC/MS条件は以下の通りであった（実行時間3分または1.5分）。

酸性条件I：A：H₂O中の0.1%TFA、B：アセトニトリル中の0.1%TFA

酸性条件II：A：H₂O中の0.0375% TFA；B：アセトニトリル中の0.01875% TFA；

塩基性条件I：A：H₂O中の0.1%NH₃・H₂O、B：アセトニトリル、

塩基性条件II：A：H₂O中の0.025% NH₃・H₂O；B：アセトニトリル；

中性条件：A：H₂O、B：アセトニトリル

マススペクトル (mass spectra: MS) : 一般的には親質量を示すイオンのみが報告されており、特に明記しない限り、引用される質量イオンは正の質量イオン (MH)⁺である。

【0071】

NMRスペクトルは、Bruker Avance 400MHzを使用して取得した。

【0072】

マイクロ波支援反応は、Biotage Initiator Sixtyマイクロ波合成装置で行った。空気に敏感な試薬を含む全ての反応は、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。試薬は、特に明記しない限り、さらに精製することなく、商業的な供給元から受け取ったまま使用した。

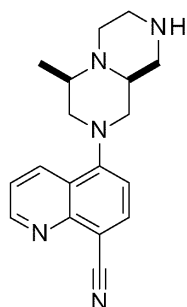
【0073】

調製例

以下の実施例は、本発明の意味を説明することを意図しているが、決して本発明の意味の範囲内での限定を表すものではない。

中間体 A

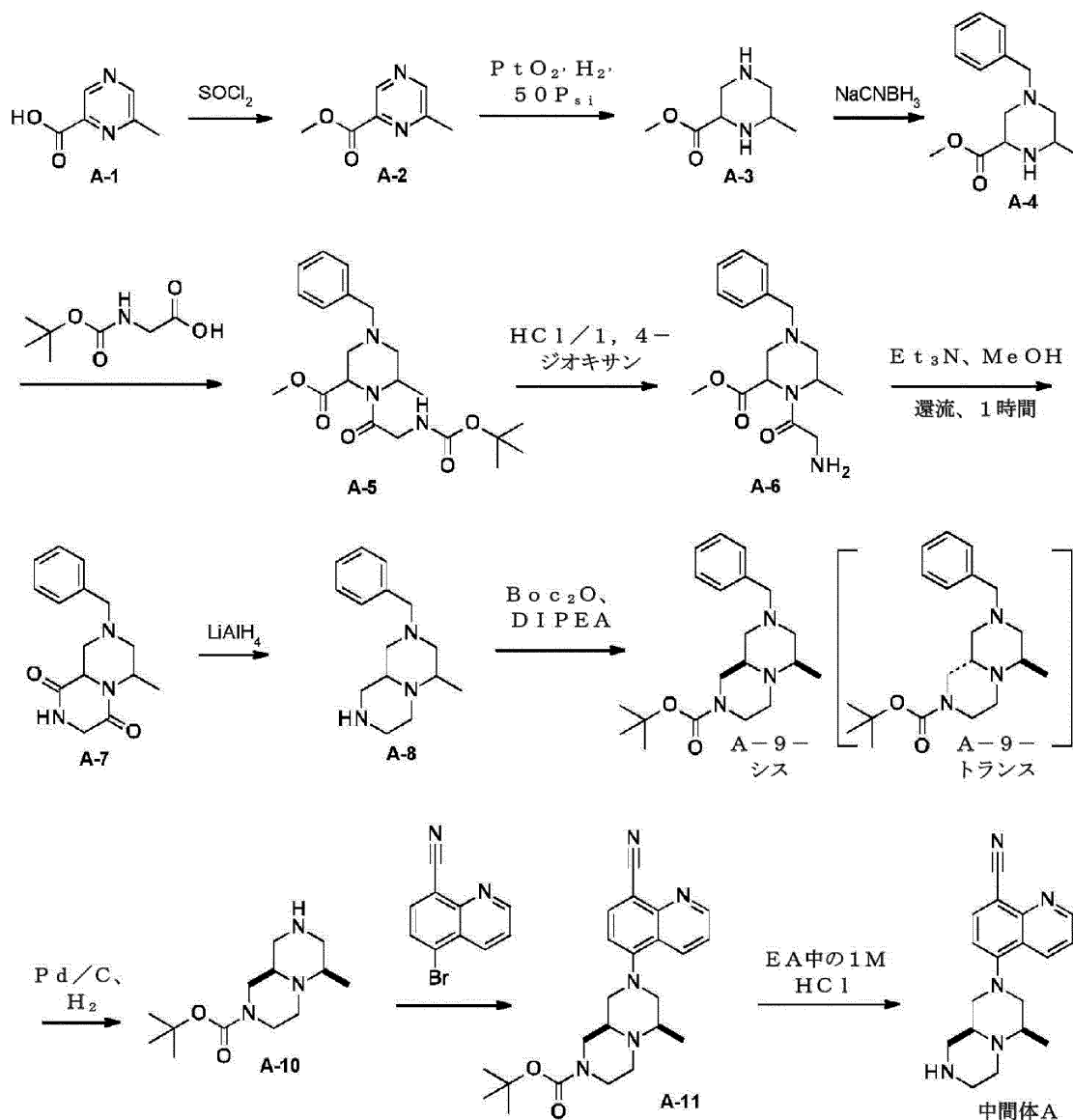
5-[シス-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化83】



【0074】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 8 4】



【0075】

ステップ1：メチル6-メチルピラジン-2-カルボキシレート（化合物A-2）の調製
 6-メチルピラジン-2-カルボン酸（化合物A-1、150 g、1086 mmol）のメタノール（1600 mL）溶液に、塩化チオニル（388 g、3258 mmol）を0℃で滴下し、次いで、反応物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を氷水（1 L）に溶解した。水相をpH=8に塩基性化し、DCM（500 mL）で2回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、化合物A-2（161 g）を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 153。

【0076】

ステップ2：メチル6-メチルピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-3）の調製

メチル6-メチルピラジン-2-カルボキシレート（化合物A-2、40 g、262 mmol）のメタノール（900 mL）溶液に、酢酸（32 g、526 mmol）および酸化白金（IV）（4 g、18 mmol）を添加した。反応混合物を水素雰囲気下（50 psi）にて50℃で48時間攪拌した。同じ規模の反応の合計4バッチを合わせ、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、化合物A-3（165 g）を褐色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 159。

【0077】

ステップ3：メチル-4-ベンジル-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-4）の調製

メチル6-メチルピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-3、240g、863mmol）およびベンズアルデヒド（92g、863mmol）のメタノール（2500mL）中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（163g、2590mmol）をバッチで0℃で30分間ゆっくり添加した。反応混合物を20℃で12時間攪拌した後、水（500mL）を添加した。混合物をEA（1500mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムにより精製して、化合物A-4（225g、粗製）を黄色油状物として得た。LCMS（M+H）⁺：249。

10

【0078】

ステップ4：メチル4-ベンジル-1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-5）の調製

Boc-グリシン（193g、1099mmol）、HATU（418g、1099mmol）およびDIEA（451mL、2537mmol）のDMF（500mL）中溶液を20℃で30分間攪拌した。次いで、DMF（100mL）中のメチル4-ベンジル-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-4、210g、846mmol）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて20℃で15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィによって精製して、化合物A-5（260g、粗製）を黄色油状物として得た。LCMS（M+H）⁺：406。

20

【0079】

ステップ5：メチル1-(2-アミノアセチル)-4-ベンジル-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-6）の調製

メチル4-ベンジル-1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノアセチル)]-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート（化合物A-5、230g、567mmol）のメタノール（2300mL）中の溶液に、メタノール中のHCl（1150mL、4M）を0℃でゆっくり添加した。次いで、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、化合物A-6（150g、粗製）を淡黄色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：306。

30

【0080】

ステップ6：2-ベンジル-4-メチル-1,3,4,7,8,9a-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-6,9-ジオン（化合物A-7）の調製

メタノール（400mL）中のメチル1-(2-アミノアセチル)-4-ベンジル-6-メチル-ピペラジン-2-カルボキシレート塩酸塩（化合物A-6、150g）およびトリエチルアミン（306mL、2194mmol）の混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、化合物A-7（55g）を黄色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：274。

【0081】

ステップ7：2-ベンジル-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン（化合物A-8）の調製

2-ベンジル-4-メチル-1,3,4,7,8,9a-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-6,9-ジオン（化合物A-7、27g、100mmol）のTHF（700mL）中の溶液に、水素化リチウムアルミニウム粉末（38g、1006mmol）を0℃で30分間ゆっくり添加した。反応混合物を0℃で6時間攪拌し、次いで、THF（1000mL）で希釈し、H₂O（60mL）、15%NaOH水溶液（38mL）およびH₂O（67mL）で氷水浴下で連続的にクエンチした。反応混合物をフィルタにかけ、濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物A-8（23g）を黄色油状物として得た。LCMS（M+H）⁺：246。

40

【0082】

50

ステップ8: *tert*-ブチルシス-2-ベンジル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-8-カルボキシレート (化合物A-9-シス) の調製

(2-ベンジル-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン (化合物A-8、45.0 g、117.4 mmol)、DIEPFA (51.1 mL、293.5 mmol) および Boc_2O (30.7 g、140.8 mmol) のDCM (450 mL) 中の混合物を20°Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルおよび分取HPLCによって精製し、化合物A-9-シス (26.0 g) を無色油状物として、および化合物A-9-トランス (17.0 g) を黄色油状物として得た。LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 346。

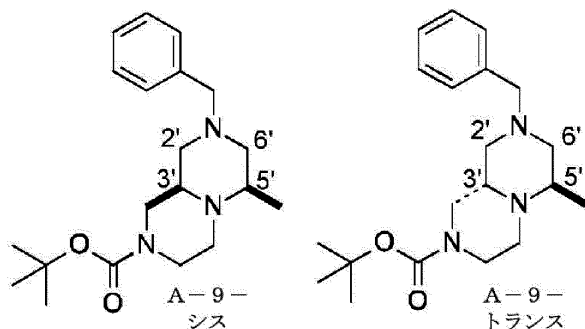
【0083】

化合物A-9-シス, ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm: 7.36–7.30 (m, 4H)、7.28–7.26 (m, 1H)、4.10–3.94 (m, 1H)、3.86–3.70 (m, 1H)、3.57–3.40 (m, 2H)、3.16–2.85 (m, 2H)、2.82–2.67 (m, 2H)、2.58 (br s, 1H)、2.42–2.17 (m, 2H)、2.04–1.74 (m, 3H)、1.46 (s, 9H)、1.05 (br d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

【0084】

化合物A-9-トランス, ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm: 7.35–7.29 (m, 4H)、7.28–7.23 (m, 1H)、4.09–3.70 (m, 2H)、3.55–3.36 (m, 2H)、3.05 (ブロード秒, 2H)、2.71 (br d, $J=10.3$ Hz, 2H)、2.62 (br d, $J=9.5$ Hz, 4H)、2.44 (br s, 1H)、2.02–1.76 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.16 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【化85】



【0085】

化合物A-9-シスについて、C3'-HおよびC5'-HのNOESY相関が観察された。化合物A-9-トランスについては、C3'-HおよびC5'-HのNOESY相関は観察されなかった。

【0086】

ステップ9: *tert*-ブチルシス-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (化合物A-10) の調製

THF (500 mL) 中の *tert*-ブチルシス-2-ベンジル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-8-カルボキシレート (化合物A-9-シス, 26.0 g、75.3 mmol) の溶液に、湿潤Pd/C (5.0 g) を添加し、混合物を50°Cで3時間、水素雰囲気下で攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物A-10 (16.5 g) を黄色油状物として得た。LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 256。

【0087】

ステップ10: *tert*-ブチルシス-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキシレート(化合物A-11)の調製

5-ブロモキノリン-8-カルボニトリル(1.3g、5.6mmol)、*tert*-ブチルシス-2-ベンジル-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキシレート(化合物A-9-シス、1.6g、6.2mmol)、Cs₂CO₃(5.5g、16.9mmol)およびRuPhos Pd G2(875.0mg、1.1mmol)のジオキサン(20mL)中の混合物を90℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をフィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、化合物A-11(1.5g)を黄色泡状物として得た、LCMS(M+H)⁺:408。

10

【0088】

ステップ11: 5-[シス-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(中間体A)の調製

EA(100mL)中1MHCl中の*tert*-ブチルシス-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキシレート(化合物a-11、1.6g、3.9mmol)の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮した。残渣をNaOH(2N、100mL)に溶解し、EA(100mL)で2回抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、中間体A(900mg)を淡褐色泡状物として得た、LCMS(M+H)⁺:308。

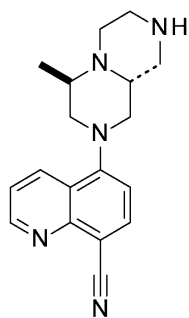
20

【0089】

中間体B

5-[トランス-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化86】



30

【0090】

中間体Bの調製は、ステップ10において化合物A-9-シスの代わりに化合物A-9-トランスを使用することによって、中間体Aと同様であった。中間体B(900mg)を淡褐色泡状物として得、LCMS(M+H)⁺:308。

40

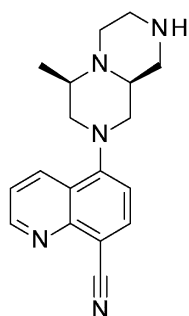
【0091】

中間体C

5-[(4R,9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

50

【化 8 7】

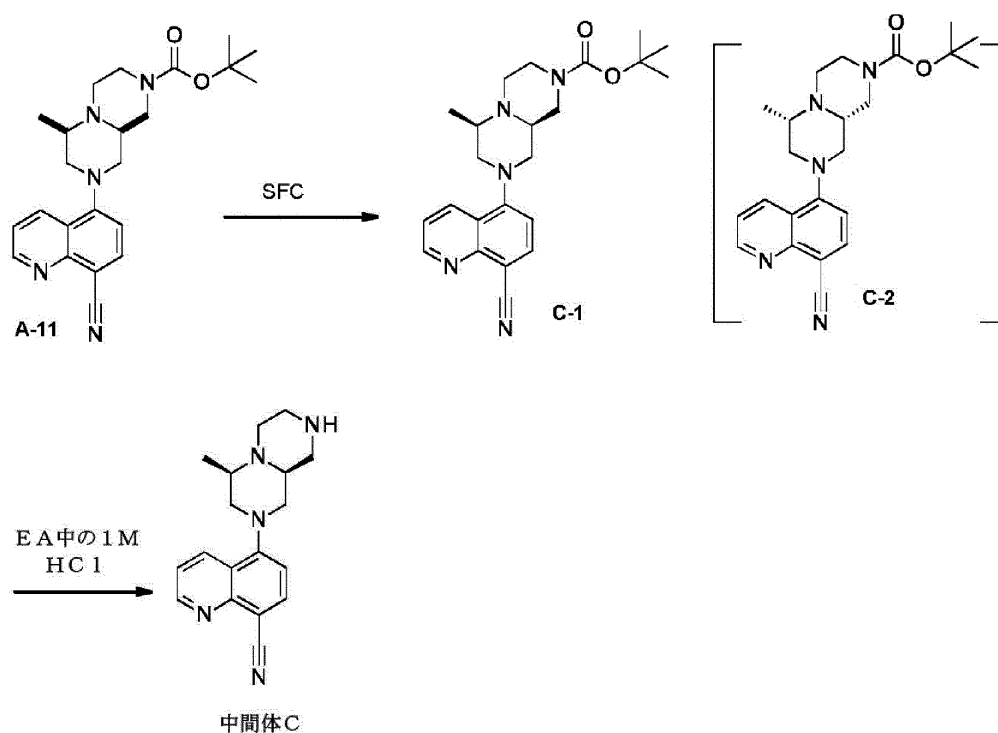


10

【0092】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 8 8】



20

30

【0093】

CO₂中のSFC（勾配：EtOH（0.1% NH₃H₂O）中30%。カラム：Dacel ChiralPak AD、250×50 mm、10 μm）化合物A-11（8.0 g）の分離により、化合物C-1（第2のピーク、3.5 g）および化合物C-2（第1のピーク、3.0 g）を黄色固体として得た。tert-ブチル（4R, 9aR）-2-（8-シアノ-5-キノリル）-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート（化合物C-1, 3.5 g, 8.6 mmol）のEA（100 mL）中の1 M HCl中の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮した。残渣をNaOH（2 N、100 mL）に溶解し、EA（100 mL×2）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、中間体C（2.5 g）を淡褐色泡状物として得た、LCMS⁺：308。

40

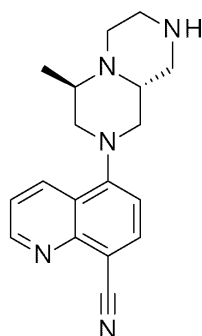
【0094】

中間体D

5-〔（4R, 9aR）-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル〕キノリン-8-カルボニトリル

50

【化 8 9】

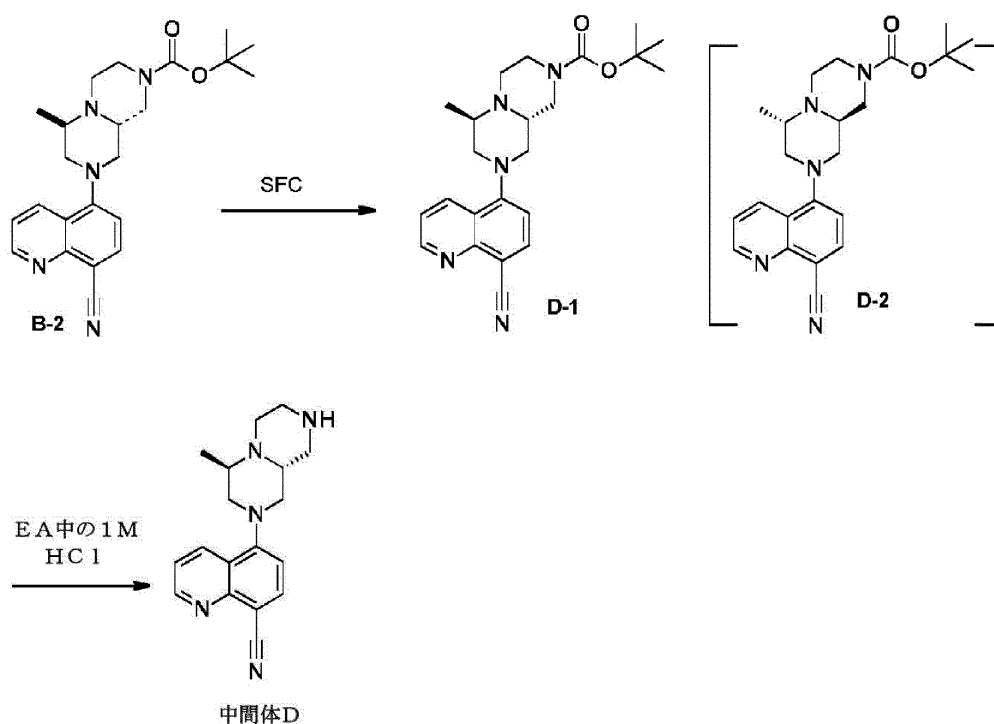


10

【0095】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 9 0】



20

30

【0096】

CO₂中のSFC（勾配：EtOH中30%（0.1% NH₃・H₂O）。カラム：Phenomenex cellulose-2、250×30mm、10μm）化合物B-2（2.4g）の分離により、化合物D-1（第2のピーク、0.9g）および化合物D-2（第1のピーク、0.9g）を黄色固体として得た。tert-ブチル（4R,9aS）-2-（8-シアノ-5-キノリル）-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-8-カルボキシレート（化合物D-1、0.9g、2.1mmol）のEA（20mL）中1M HCl中の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮した。残渣をNaOH（2N、20mL）に溶解し、次いで、EA（20mL）で2回抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、中間体D（550.0mg）を淡褐色泡状物として得た、LCMS（M+H）⁺：308。

40

【0097】

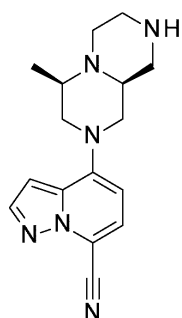
中間体E

4-〔（4R,9aS）-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル〕ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7

50

ーカルボニトリル

【化 9 1】

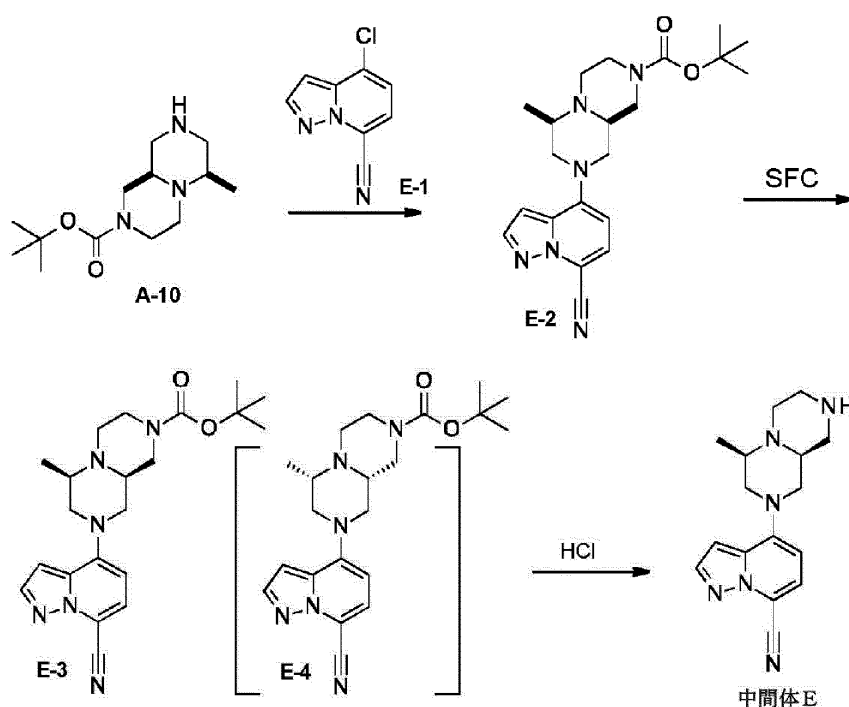


10

【0098】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 9 2】



20

30

【0099】

ステップ1：tert-ブチルシス-2-(7-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキシレート（化合物E-2）の調製

40

【0100】

4-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニトリル（化合物E-1、1.0g、5.6mmol）、tert-ブチルシス-6-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート（化合物a-10、1.6g、6.2mmol）、Cs₂CO₃（5.5g、16.9mmol）およびRuphos Pd G2（875.0mg、1.1mmol）のジオキサン（20mL）中の混合物を90℃で16時間攪拌した。この反応物をフラッシュカラムによって濃縮および精製して、化合物E-2（2.0g）を淡黄色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：397。

【0101】

50

ステップ2：4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル(中間体E)の調製

【0102】

CO₂中のSFC(勾配：IPA中35%(0.1% NH₃H₂O)。カラム：Daicel ChiralPak AD, 250×20mm, 5μm)の化合物E-2(2.0g)の分離により、化合物E-3(第2のピーク、0.9g)および化合物E-4(第1のピーク、0.9g)を淡黄色固体として得た。tert-ブチル(4R, 9aR)-2-(7-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート(化合物E-3、0.9g、2.3mmol)のEA(30mL)中1 M HCl中の溶液を室温で16時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮して、中間体E(0.7g)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 297.

10

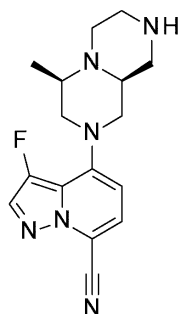
【0103】

中間体F

4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル

【化93】

20



【0104】

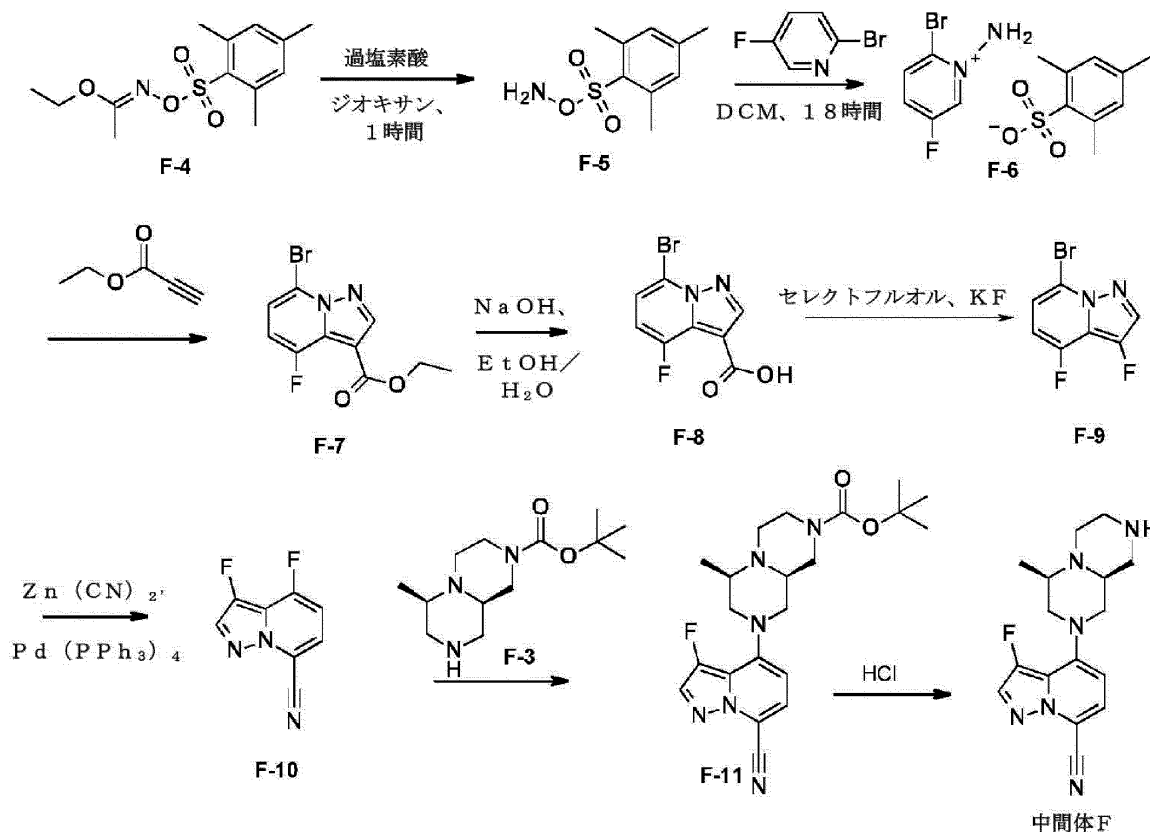
30

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

40

50

【化 9 4】



10

20

【0105】

ステップ1：アミノ2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート（化合物F-5）の調製

【0106】

1,4-ジオキサン（500 mL）中の（1E）-N-（2,4,6-トリメチルフェニル）スルホニルオキシエタンイミド酸エチル（化合物F-4、200 g、700 mmol）の溶液に、過塩素酸（110 mL）を0.5時間滴加し、0℃で1時間攪拌した。1000 mLの氷水を添加し、混合物をフィルタにかけた。フィルタケーキをEtOAc 1.5 Lに溶解し、Na₂SO₄上で乾燥させ、30分間攪拌した。有機層を濃縮して（温度を25℃未満に保つ）、粗生成物を得た。粗生成物を再結晶化して（石油/EtOAc = 10/1）、化合物F-5（110 g）を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 216.

30

【0107】

ステップ2：2-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-1-イウム-1-アミン2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート（化合物F-6）の調製

40

DCM（1800 mL）中のアミノ2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート（化合物F-5、110 g、511 mmol）および2-ブロモ-5-フルオロピリジン（60 g、341 mmol）の溶液を10℃で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc中で再結晶化させ、化合物F-6（90 g）を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 191.

【0108】

ステップ3：エチル7-ブロモ-4-フルオロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート（化合物F-7）の調製

【0109】

2-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-1-イウム-1-アミン、2,4,6-トリメ

50

チルベンゼンスルホネート（化合物F-6、90g、230mmol）、 K_2CO_3 （64g、460mmol）およびエチルプロピオレート（28mL、276mmol）のDMF（1300mL）中の溶液を10℃で18時間撹拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮し、残渣をクロマトグラフィにより精製して、化合物F-7（11g、）を黄色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：287。

【0110】

ステップ4：7-ブロモ-4-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボン酸（化合物F-8）の調製

【0111】

EtOH（90.0mL）および水（70.0mL）中のエチル7-ブロモ-4-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシレート（化合物F-7、5.2g、18.1mmol）、NaOH（2.1g、54.3mmol）の混合物を60℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで水で希釈した。反応懸濁液のpHを1M HClで4に調整すると、灰色固体が沈殿し、これを濾過によって回収すると、化合物F-8（4.0g）が灰色固体として得られた。LCMS（M+H）⁺：259。

【0112】

ステップ5：7-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン（化合物F-9）の調製

【0113】

1, 2-ジクロロエタン（60.0mL）および水（50.0mL）中の7-ブロモ-4-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボン酸（化合物F-8、4.0g、15.4mmol）およびKF（3.6g、61.8mmol）の溶液にセレクトフルオール（10.9g、30.9mmol）を添加した。反応物を70℃で18時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗化合物F-9（2.8g）を灰色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：233。

【0114】

ステップ6：3, 4-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル（化合物F-10）の調製

【0115】

DMF（70.0mL）中の7-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン（化合物F-9、2.8g、12.0mmol）およびシアン化亜鉛（5.6g、48.0mmol）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1.4g、1.2mmol）を N_2 雰囲気下、120℃で18時間添加した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物F-10（810.0mg）を白色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：180。

【0116】

¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d） δ ppm：8.00（d，J=3.6Hz，1H）、7.31（dd，J=4.7，8.0Hz，1H）、6.83（t，J=8.4Hz，1H）。

【0117】

ステップ7：tert-ブチル（4R，9aR）-2-（7-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル）-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート（化合物F-11）の調製

【0118】

3, 4-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル（化合物F-10、250mg、1.4mmol）、tert-ブチル（6R，9aR）-6-メチルオクタヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート（化合

10

20

30

40

50

物 F-3、392 mg、1.5 mmol) および DIPEA (731 μ L、4.2 mmol) の DMSO (10.0 mL) 中の混合物を、120°C で 16 時間撹拌した。次に、溶液を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を、乾燥させ、濃縮して、黄色油状物として粗生成物化合物 F-11 (0.5 g) を得た。LCMS (M+H)⁺: 415.

【0119】

ステップ 8: 4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル (中間体 F) の調製

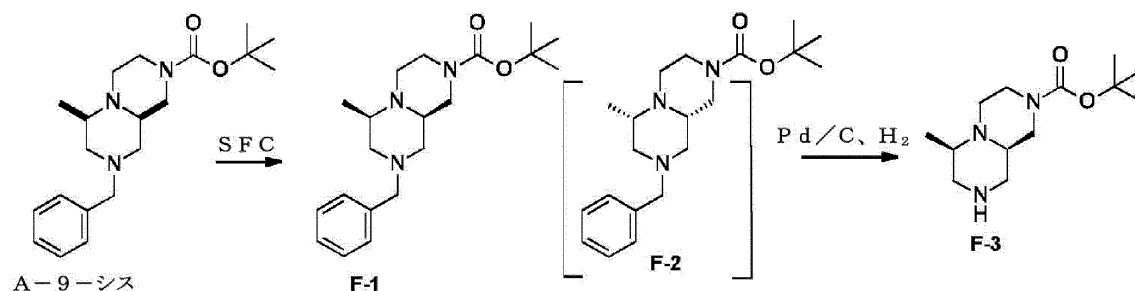
【0120】

tert-ブチル (4R, 9aR)-2-(7-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート (化合物 F-11、0.5 g、1.2 mmol) の EA (20.0 mL) 中 1 M HCl 中の混合物を室温で 16 時間撹拌し、次いで、反応物を濃縮して、中間体 F (400 mg) を黄色固体として得た。

【0121】

化合物 F-3 は、以下のスキームに従って調製した:

【化95】



【0122】

CO₂ 中の SFC (勾配: EtOH 中 10% (0.1% NH₃H₂O)。カラム: Daicel ChiralPak AD、250×20 mm、5 μ m) の化合物 A-9-シス (5.0 g) の分離により、化合物 F-1 (第 2 のピーク、2.2 g) および化合物 F-2 (第 1 のピーク、2.2 g) を淡黄色油状物として得た。tert-ブチル (4R, 9aR)-2-ベンジル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート (化合物 F-1、2.2 g、6.4 mmol) および Pd(OH)₂/C (0.9 g) の THF (50.0 mL) 中の混合物を、H₂ 下、50°C で 6 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物 F-3 (1.5) を黒色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 256. 化合物 F-3 の立体化学は、その誘導体 (化合物 P) によって確認された。

【0123】

中間体 G

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

10

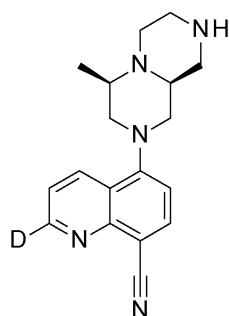
20

30

40

50

【化 9 6】

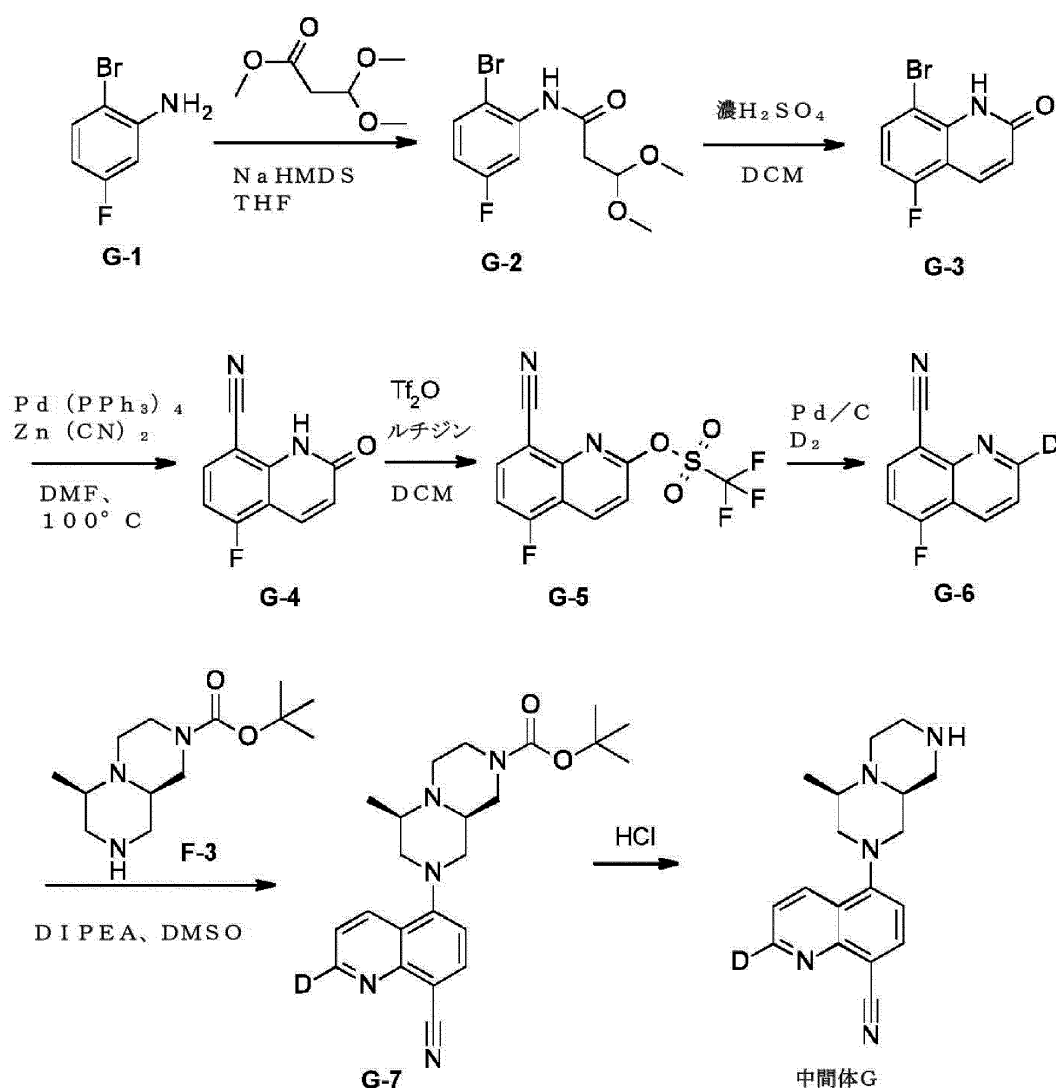


10

【0 1 2 4】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 9 7】



30

40

【0 1 2 5】

ステップ1：N-(2-ブロモ-5-フルオロ-フェニル)-3,3-ジメトキシ-プロパンアミド（化合物G-2）の調製

【0 1 2 6】

THF（150 mL）中の2-ブロモ-5-フルオロアニリン（50 g、263 mmol）およびメチル3,3-ジメトキシプロピオネート（45 mL、316 mmol）の溶

50

液に、THF (394 mL、394 mmol) 中の NaHMDs を 0℃ で滴加した。混合物をその温度で 10 分間攪拌し、次いでそれを 15℃ に加温し、18 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチし、約 300 mL に濃縮した。溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、化合物 G-2 (100 g) を褐色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 306. [0127]

ステップ 2: 8-ブロモ-5-フルオロ-1H-キノリン-2-オン (化合物 G-3) の調製

[0128]

DCM (500 mL) 中の N-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3,3-ジメトキシプロパンアミド (化合物 G-2、100 g、238 mmol) の溶液を、0℃ で濃硫酸 (300 mL) に添加した。混合物を 15℃ で 2 時間攪拌した後、2000 mL の氷水にゆっくり注ぎ、黄色沈殿が現れた。混合物をフィルタにかけ、湿潤ケーキを、500 mL の水、200 mL のイソプロピルアルコールおよび 300 mL の PE で洗浄した。この固形物を乾燥させて、化合物 G-3 (50 g) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 242.

[0129]

ステップ 3: 5-フルオロ-2-オキソ-1H-キノリン-8-カルボニトリル (化合物 G-4) の調製

[0130]

DMF 中の 8-ブロモ-5-フルオロ-1H-キノリン-2-オン (化合物 G-3、50 g、206 mmol)、シアン化亜鉛 (4820 mg、412 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2428 mg、21 mmol) の溶液を、120℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムにより精製して、化合物 G-4 (29 g) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 189.

[0131]

ステップ 4: (8-シアノ-5-フルオロ-2-キノリル) トリフルオロメタンスルホン酸 (化合物 G-5) の調製

[0132]

DCM 中の 5-フルオロ-2-オキソ-1H-キノリン-8-カルボニトリル (化合物 G-4、17 g、90 mmol) および 2,6-ジメチルピリジン (39 g、361 mmol) の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (51 g、181 mmol) を 0℃ で滴加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで反応物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、化合物 G-5 (23.0 g) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 321.

[0133]

ステップ 5: 2-ジユウテリオ-5-フルオロ-キノリン-8-カルボニトリル (化合物 G-6) の調製

[0134]

THF (230 mL) および重水 (100 mL) 中の (8-シアノ-5-フルオロ-2-キノリル) トリフルオロメタンスルホン酸 (化合物 G-5、23 g、72 mmol) の溶液に炭酸カリウム (20 g、144 mmol) および Pd/C (6 g) を添加した。混合物を、重水素雰囲気下 (バルーン) で 40℃ にて 5 時間攪拌した。この混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、フラッシュカラムによって精製して、化合物 G-6 (11 g) を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 174.

[0135]

ステップ 6-7: 5-[(4R,9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル (中間体 G) の調製

10

20

30

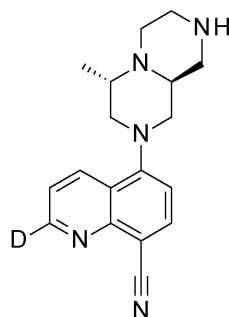
40

50

表題化合物を、中間体 F の調製と同様に、3, 4-ジフルオロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルボニトリル (化合物 F-10) の代わりに、2-ジュウテリオ-5-フルオロキノリン-8-カルボニトリル (化合物 G-6) を使用することによって調製した。中間体 G (400 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 309. [0136]

中間体 K

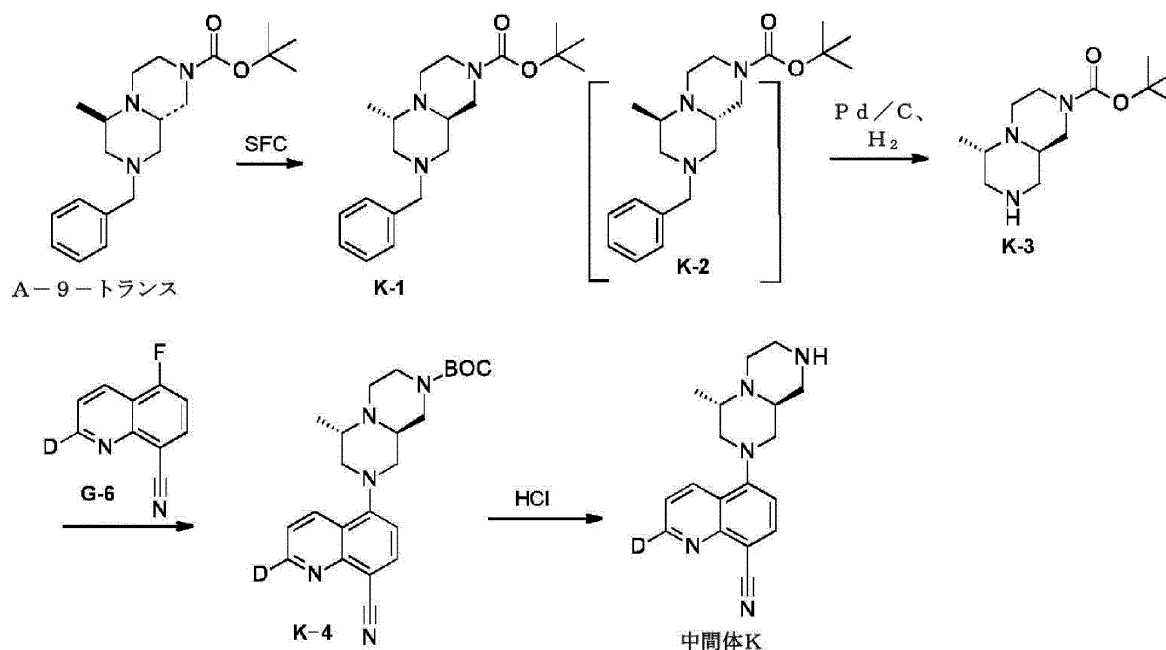
5-[(4S, 9aS:)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル
[化98]



[0137]

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

[化99]



[0138]

ステップ1: tert-ブチル (6S, 9aR)-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (化合物 K-3) の調製

[0139]

CO₂中SFC (勾配: MeOH中8% (0.1% NH₃・H₂O)。カラム: Daicel ChiralPak AD、250×50 mm、10 μm) の化合物 A-9-トランス (7.0 g) 分離により、化合物 K-1 (第1のピーク、3.4 g) および化

合物 K-2 (第2のピーク、2.7 g) を淡黄色油状物として得た。

【0140】

THF中の tert-ブチル(4S, 9aR)-2-ベンジル-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-カルボキシレート(化合物 K-1、3.4 g、9.8 mmol) および Pd(OH)₂/C (0.8 g) の混合物を、H₂下、50℃で2時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物 K-3 (2.5 g) を黒色油状物として得た、LCMS (M+H)⁺: 256。K-3の立体化学は、その誘導体(化合物 N)によって確認された。

【0141】

ステップ2: 5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオーキノリン-8-カルボニトリル(中間体 K)の調製

【0142】

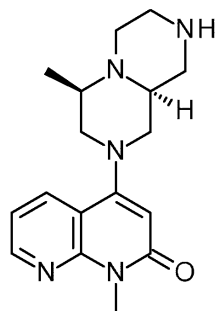
表題化合物を、中間体 G の調製と同様に、tert-ブチル(6R, 9aR)-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート(化合物 F-3)の代わりに tert-ブチル(6S, 9aR)-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート(化合物 K-3)を使用して、調製した。中間体 K (700 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 309。

【0143】

中間体 L

4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン

【化100】



【0144】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

10

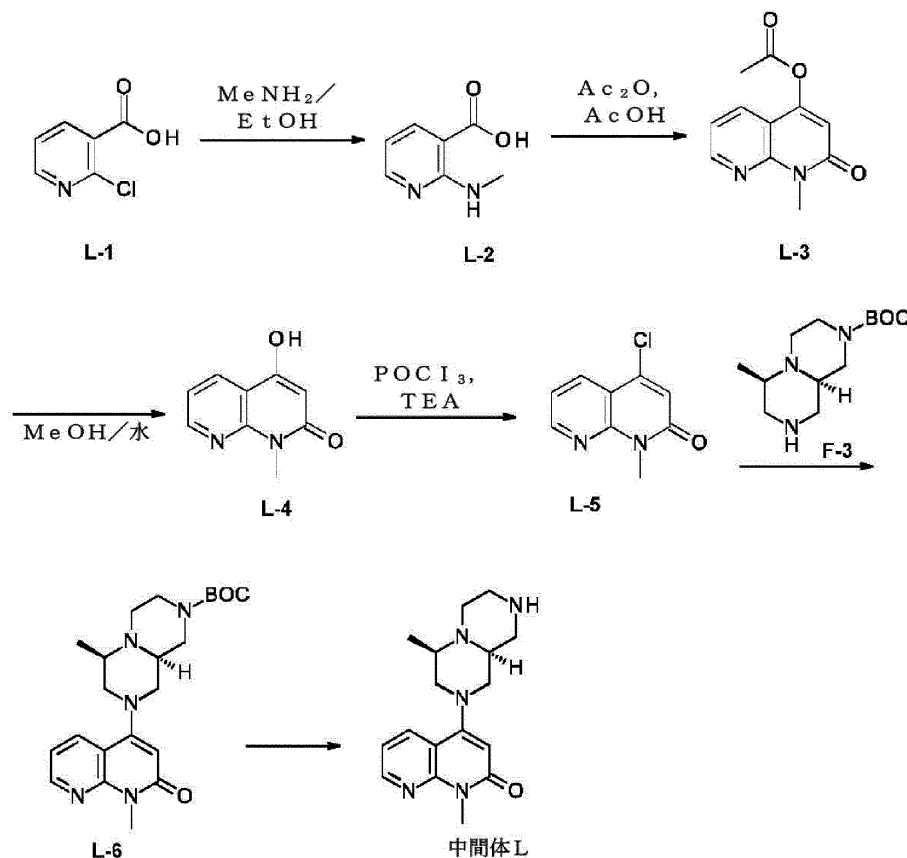
20

30

40

50

【化 101】



【0145】

ステップ1：2-(メチルアミノ)ピリジン-3-カルボン酸(化合物L-2)の調製
 2-クロロニコチン酸(化合物L-1、1.0kg、6347mmol)をエタノール中の33%モノメチルアミン(386349mmol)溶液に溶解した。反応混合物を80℃で80時間、オートクレーブ中で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、化合物L-2(1.4kg、粗製)を得た。LCMS(M+H)⁺:153.

【0146】

ステップ2：(1-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アセテート(化合物L-3)の調製

無水酢酸(10.0L、105789mmol)および酢酸(5.0L)中の2-(メチルアミノ)ピリジン-3-カルボン酸(化合物L-2、1.4kg、粗)の溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮して、化合物L-3(1.8kg、粗製)を得た。LCMS(M+H)⁺:219.

【0147】

ステップ3：4-ヒドロキシ-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2-オン(化合物L-4)の調製

【0148】

(1-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-4-イル)アセテート(化合物L-3、1.8kg、粗)のメタノール(12.0L)中溶液に、炭酸カリウム(1.9kg、13748mmol)の水(3.6L)中溶液を添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮し、MeOHを除去した。残渣をHCl溶液(6N)でpH=4-5に酸性化し、EA(1500mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(1500mL)で洗浄しNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物L-4(450g、収率40.2%)を得た。LCMS(M+H)⁺:177

、 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.68 (s, 1 H)、8.63 (dd, $J=4.60$, 1.8 Hz, 1 H)、8.22 (dd, $J=7.8$, 1.80 Hz, 1 H)、7.27 (dd, $J=7.8$, 4.6 Hz, 1 H)、5.93 (s, 1 H)、3.59 (s, 3 H)。

【0149】

ステップ4：4-クロロ-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン（化合物L-5）の調製

【0150】

4-ヒドロキシ-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン（化合物L-4、150.0 g、850 mmol）のオキシ塩化リン（300 mL）溶液を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、オキシ塩化リンを除去した。残渣を室温で飽和NaHCO₃水溶液を添加してpH=7-8に中和し、混合物をDCM（1000 mL）で2回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ（PE/EtOAc=1:0~7:1）によって精製して、化合物L-5（39 g、収率24%）を得た。LCMS (M+H)⁺: 195、 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (dd, $J=4.6$, 1.6 Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J=7.9$, 1.7 Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.0$, 4.6 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H)。

【0151】

ステップ5-6：4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン（中間体L）の調製

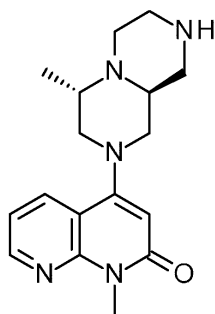
表題化合物を、中間体Fの調製と同様に、3, 4-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]-7-カルボニトリル（化合物F-10）の代わりに、4-クロロ-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン（化合物L-5）を使用することによって調製した。中間体L（1.8 g）を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 314。

【0152】

中間体M

4-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン

【化102】



【0153】

表題化合物を、中間体Fの調製と同様に、3, 4-ジフルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル（化合物F-10）の代わりに4-クロロ-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オンを使用し、tert-ブチル(6R, 9aR)-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボキシレート（化合物F-3）の代わりにtert-ブチル(6S, 9aR)-6-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-

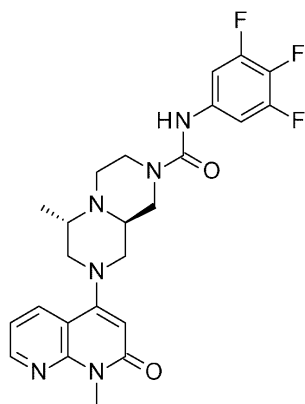
a] ピラジン-2-カルボキシレート (化合物 K-3) を使用して、調製した。中間体 M (1.7 g) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 314.

【0154】

化合物 N

(4S, 9aR) - 4-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-4-イル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキサミド

【化103】



10

【0155】

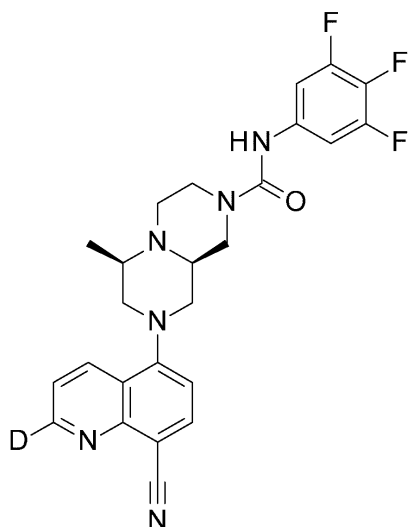
4-[(4S, 9aS) - 4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2-オン (中間体 M, 200 mg、638 μmol)、フェニル N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメート (171 mg、638 μmol) および DIPEA (412 mg、3.2 mmol) の DMF (5 mL) 中の混合物を 60 °C で一晩攪拌し、次いで、反応物を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルによって精製して、化合物 N を黄色固体、250 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 487.

【0156】

化合物 P

(4R, 9aR) - 2-(8-シアノ-2-ジュウテリオ-5-キノリル)-4-メチル-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-カルボキサミド

【化104】



40

50

【0157】

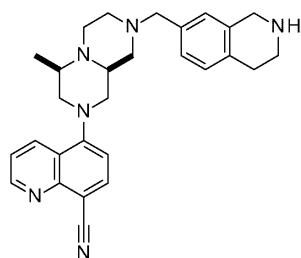
5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジユテリオキノリン-8-カルボニトリル(中間体G、100mg、324 μ mol)、フェニル(3, 4, 5トリフルオロフェニル)カルバメート(86.6mg、324 μ mol)およびDIPEA(170 μ l、973 μ mol)のDMF(5mL)中の混合物を50℃で2時間攪拌した。次いで、反応物をEAで希釈し、水およびブラインで洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルによって精製して、化合物Pを淡黄色固体として得た(100mg)。LCMS(M+H)⁺: 482。

【0158】

実施例1

5-[(シス-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

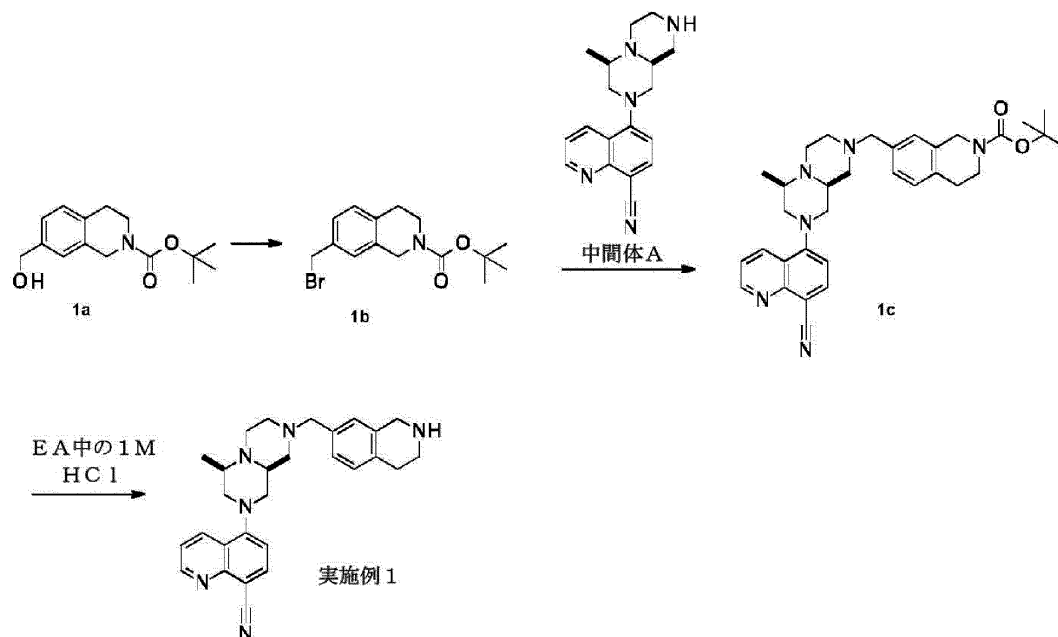
【化105】



【0159】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化106】



【0160】

ステップ1: tert-ブチル7-(プロモメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(化合物1b)の調製

【0161】

tert-ブチル7-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

ー２－カルボキシレート（化合物１a、１．３５g、５．１３mmol）のDCM（３０mL）中の溶液に、四臭化炭素（２．５５g、７．６９mmol）を０℃で添加した。次いで、トリフェニルホスフィン（２．０２g、７．６９mmol）のDCM（５mL）中の溶液を０℃で滴加し、得られた混合物を２５℃で３０分間攪拌した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、化合物１b（１．２０g）を淡黄色固体として得た。LCMS（M－５６＋H）⁺：２７０、LCMS（M－５６＋２＋H）⁺：２７２。

【０１６２】

ステップ２：tert-ブチル７－[[シス－２－（８－シアノ－５－キノリル）－４－メチル－３，４，６，７，９，９a－ヘキサヒドロ－１H－ピラジノ[１，２-a]ピラジニン－８－イル]メチル]－３，４－ジヒドロ－１H－イソキノリン－２－カルボキシレート（化合物１c）の調製

【０１６３】

５－[シス－４－メチル－１，３，４，６，７，８，９，９a－オクタヒドロピラジノ[１，２-a]ピラジニン－２－イル]キノリン－８－カルボニトリル（中間体A、３０mg、９８μmol）、tert-ブチル７－（ブロモメチル）－３，４－ジヒドロ－１H－イソキノリン－２－カルボキシレート（化合物１b、３８mg、１１７μmol）および重炭酸ナトリウム（２５mg、２９３μmol）のDMF（２mL）中の混合物を、１００℃で１６時間攪拌した。次いで、反応物をフィルタにかけ、濾液をHPLCによって精製し、化合物１cを淡黄色固体（３０mg）として得られた、LCMS（M＋H）⁺：５５３。

【０１６４】

ステップ３：５－[シス－４－メチル－８－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルメチル）－３，４，６，７，９，９a－ヘキサヒドロ－１H－ピラジノ[１，２-a]ピラジニン－２－イル]キノリン－８－カルボニトリル（実施例１）の調製

【０１６５】

tert-ブチル７－[[シス－２－（８－シアノ－５－キノリル）－４－メチル－３，４，６，７，９，９a－ヘキサヒドロ－１H－ピラジノ[１，２-a]ピラジニン－８－イル]メチル]－３，４－ジヒドロ－１H－イソキノリン－２－カルボキシレート（化合物１c、３０mg、５４μmol）のEA（５mL）中１M HCl中の混合物を室温で１６時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮して、実施例１を淡黄色固体として得た（２６mg）。LCMS（M＋H）⁺：４５３，¹H NMR（４００MHz、メタノール-d₄）δ ppm：８．９９（dd，J＝１．５，４．６Hz，１H），８．８１（dd，J＝１．４，８．６Hz，１H），８．２１（d，J＝８．１Hz，１H），７．７４（dd，J＝４．５，８．６Hz，１H），７．５５－７．４１（m，２H），７．３８（d，J＝８．１Hz，１H），７．３０（d，J＝７．９Hz，１H），４．５５－４．３８（m，２H），４．３７－４．２５（m，３H），４．１７－４．０３（m，１H），３．８７－３．５３（m，８H），３．４４－３．３２（m，４H），３．０７（t，J＝６．２Hz，２H），１．５４－１．３６（m，３H）。

【０１６６】

実施例２

５－[シス－４－メチル－８－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）－３，４，６，７，９，９a－ヘキサヒドロ－１H－ピラジノ[１，２-a]ピラジニン－２－イル]キノリン－８－カルボニトリル

10

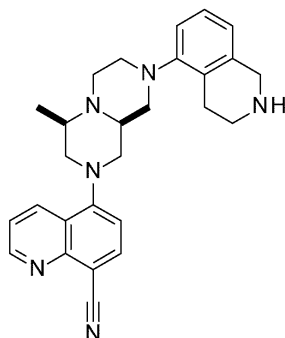
20

30

40

50

【化107】

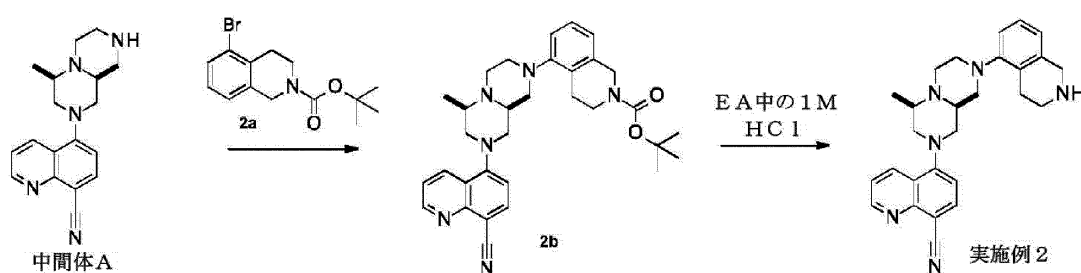


10

【0167】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化108】



20

【0168】

ステップ1: *tert*-ブチル 5-[シス-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-8-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (化合物 2b) の調製

5-[シス-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体A、30 mg、98 μmol)、*tert*-ブチル 5-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (化合物 2a、46 mg、146 μmol)、RuPhos Pd G2 (8 mg、10 μmol) および Cs_2CO_3 (95 mg、293 μmol) のジオキサン (5 mL) 中の混合物に、 N_2 を装入し、次いで、混合物を100℃に一晩加熱した。冷却した後、固体をフィルタにかけ、EA (10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し、化合物 2b を淡黄色固体 (25 mg) として得た、LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 539。

30

ステップ2: 5-[シス-4-メチル-8-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (実施例2) の調製

40

【0169】

EA (5 mL) 中 1 M HCl 中の *tert*-ブチル 5-[シス-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-8-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (化合物 2b、25 mg、46 μmol) の混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮して、実施例2を淡赤色固体として得た (19 mg)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 439, ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm: 9.11 (dd, $J=1.1, 4.4$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=4.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H)

50

), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.19 (brt, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.87–3.72 (m, 2H), 3.63–3.37 (m, 8H), 3.30–3.13 (m, 3H), 1.58 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

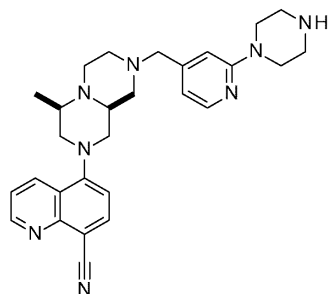
【0170】

実施例 3

5-[シス-4-メチル-8-[(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル)メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化109】

10

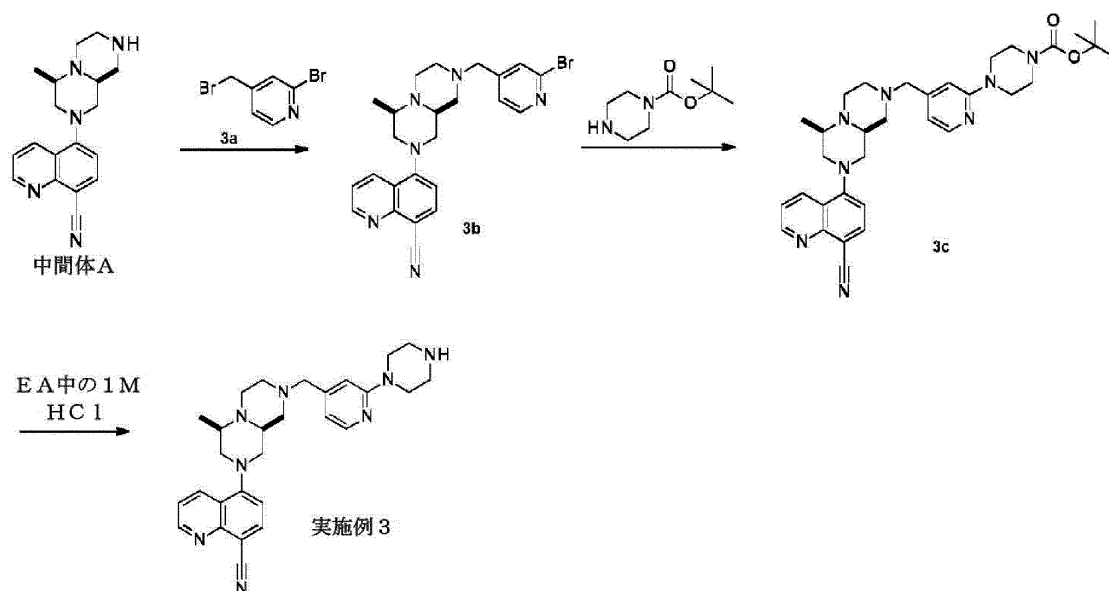


【0171】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

20

【化110】



30

【0172】

ステップ1：5-[シス-8-[(2-ブromo-4-ピリジル)メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物3b) の調製

40

MeCN (5 mL) 中の2-ブromo-4-(ブromoメチル)ピリジン (化合物3a、49 mg、195 μ mol)、5-(4-メチルオクタヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル (中間体A、30 mg、98 μ mol) および K_2CO_3 (41 mg、293 μ mol) の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにより精製して、化合物3bを淡黄色泡状物 (30 mg) として得た。LCMS ($M+H$)⁺: 477, LCMS ($M+2+H$)⁺: 479。

50

【0173】

ステップ2: tert-ブチル4-[4-[cis-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-イル]メチル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物3c)の調製

5-[シス-8-[(2-ブromo-4-ピリジル)メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物3b、30mg、63 μ mol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(59mg、314 μ mol)、Cs₂CO₃(61mg、189 μ mol)およびRuPhos Pd G2(9mg、13 μ mol)のジオキサン(5mL)中の混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物3cを淡黄色泡状物(20mg)として得た。LCMS (M+H)⁺: 583.

【0174】

ステップ3: 5-[シス-4-メチル-8-[(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル)メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物3c)の調製

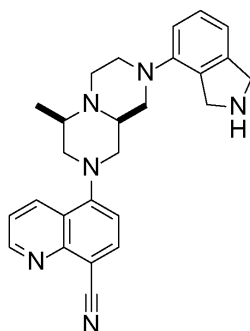
EA(5mL)中の1 M HCl中のtert-ブチル4-[4-[シス-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-イル]メチル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物3c、20mg、34 μ mol)の混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した後、残渣をNaOH(1M、5mL)中に溶解し、DCM(10mL)で抽出した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣を凍結乾燥させて、実施例3を淡黄色粉末として得た(10mg)。LCMS (M+H)⁺: 483, ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.96(dd, J=1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.60(dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.12(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.04(d, J=5.1 Hz, 1H), 7.62(dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.21(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.73(d, J=5.3 Hz, 1H), 3.54-3.44(m, 6H), 3.40(br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.33-3.22(m, 2H), 3.00-2.89(m, 5H), 2.84-2.70(m, 5H), 2.37-2.22(m, 2H), 2.09-1.92(m, 1H), 1.15(d, J=5.7 Hz, 3H)。

【0175】

実施例4

5-[シス-8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

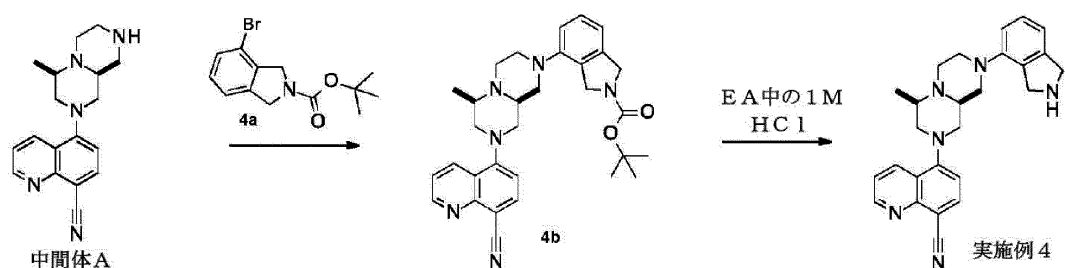
【化111】



【0176】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 1 2】



10

【0 1 7 7】

実施例 4 は、実施例 2 の調製と同様に、化合物 2 a の代わりに化合物 4 a を使用して調製した。実施例 4 を淡褐色固体として得た (26 mg)。LCMS (M+H)⁺: 425, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.03 (dd, J=1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.51–7.34 (m, 2H), 7.19 (dd, J=7.6, 16.0 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.21–3.89 (m, 3H), 3.85–3.71 (m, 2H), 3.62–3.37 (m, 4H), 3.25–3.10 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

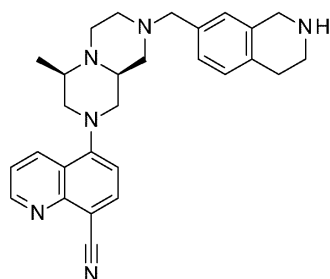
20

【0 1 7 8】

実施例 5

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジシン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 1 3】



30

【0 1 7 9】

実施例 5 を、実施例 1 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C を使用することによって調製した。実施例 5 を橙色固体として得た (113 mg)。LCMS (M+H)⁺: 453, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.09 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.88 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.63–4.48 (m, 2H), 4.48–4.36 (m, 3H), 4.22 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.98–3.60 (m, 8H), 3.58–3.39 (m, 4H), 3.19 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

40

【0 1 8 0】

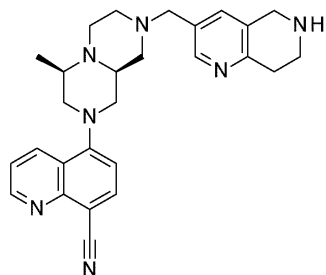
実施例 6

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6

50

－ナフチリジン－3－イルメチル）－3，4，6，7，9，9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ[1，2-a]ピラジン－2－イル]キノリン－8－カルボニトリル

【化114】

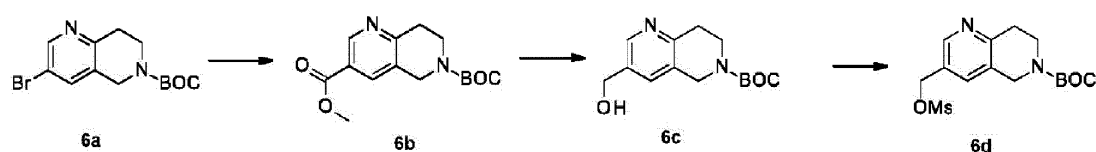


10

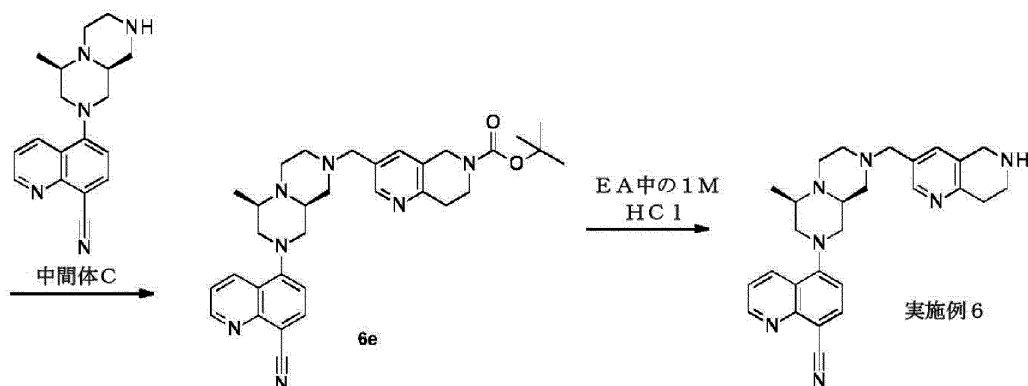
【0181】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化115】



20



30

【0182】

ステップ1：O6-tert-ブチルO3-メチル7，8-ジヒドロ-5H-1，6-ナフチリジン-3，6-ジカルボキシレート（化合物6b）の調製

tert-ブチル3-ブromo-7，8-ジヒドロ-5H-1，6-ナフチリジン-6-カルボキシレート（化合物6a、3.2g、10.2mmol）のメタノール（50.0mL）中の溶液に、1，3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（1.7g、4.1mmol）、トリエチルアミン（7.1mL、51.1mmol）および酢酸パラジウム（II）（0.9mg、4.0mmol）を添加した。混合物を窒素で3回パージした。次いで、反応混合物を一酸化炭素（2280mmHg）下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィカラムにより精製し、化合物6b（2.6g）を淡黄色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：293。

40

【0183】

ステップ2：tert-ブチル3-（ヒドロキシメチル）-7，8-ジヒドロ-5H-1，6-ナフチリジン-6-カルボキシレート（化合物6c）の調製

O6-tert-ブチルO3-メチル7，8-ジヒドロ-5H-1，6-ナフチリジン-3，6-ジカルボキシレート（化合物6b、2.5g、8.5mmol）のDCM（30.0mL）中の溶液に、0℃でDIBAL-H（17.0mL、17.0mmol）を

50

添加した。次いで、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて濃縮した。残渣をクロマトグラフィカラムにより精製して、化合物6c (1.1g)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 265, ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.99 (br t, J=5.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【0184】

ステップ3: tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート (化合物6d) の調製

DCM (10mL) 中のtert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート (化合物6c、200mg、757 μmol)、DIPEA (396 μL、2270 μmol) およびメタンスルホン酸無水物 (264mg、1510 μmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、水、K₂CO₃ (水中1 N) およびブラインで洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮して、化合物6dを淡黄色油状物として得た (200mg)。LCMS (M+H)⁺: 343。

【0185】

ステップ4: tert-ブチル3-[[(4R, 9aS)-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a] ピラジン-8-イル] メチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート (化合物6e) の調製

tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート (化合物6d、111mg、325 μmol)、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ [1,2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル (中間体C、50mg、163 μmol) およびK₂CO₃ (67mg、488 μmol) のMeCN (5mL) 中の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し、化合物6eを淡黄色固体として得た (15mg)。LCMS (M+H)⁺: 554。

【0186】

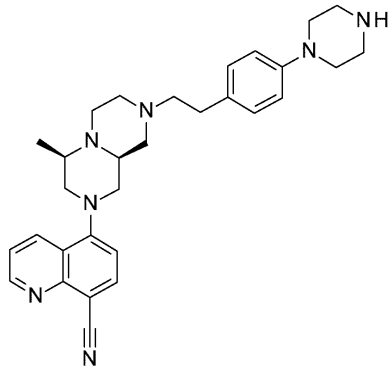
ステップ5: 5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イルメチル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル (実施例6) の調製

tert-ブチル3-[[(4R, 9aS)-2-(8-シアノ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a] ピラジン-8-イル] メチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート (化合物6e、15mg、27 μmol) のEA (2mL) 中1 M HCl中の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮して、実施例6を橙色固体として得た (15mg)。LCMS (M+H)⁺: 454. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm: 9.08 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.94-8.83 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.21-3.95 (m, 4H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 5H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0187】

実施例 7

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル;
【化116】

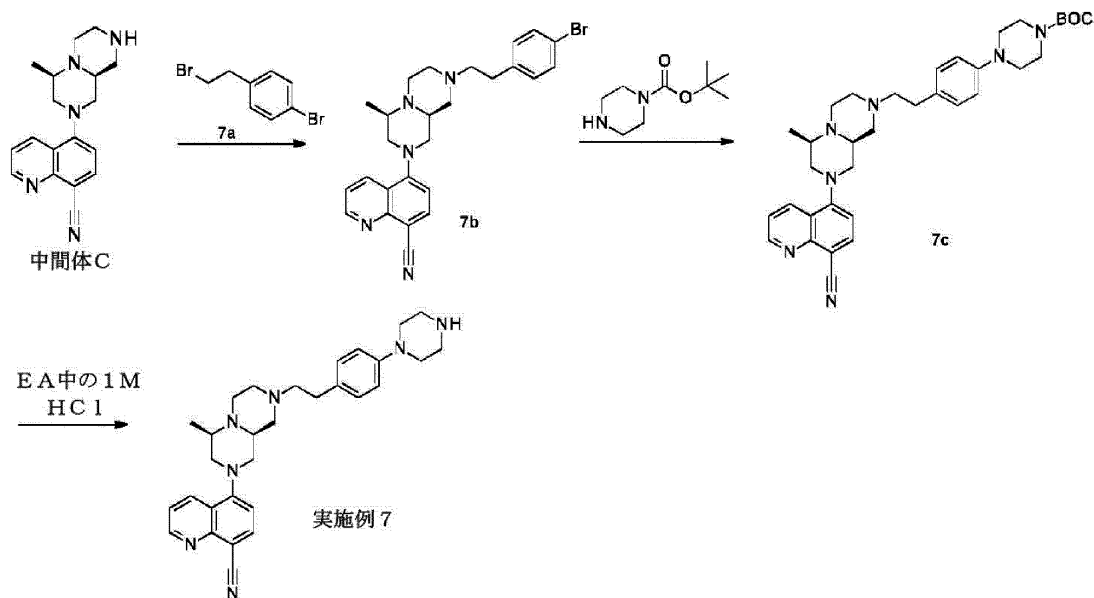


10

【0188】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化117】



20

30

【0189】

ステップ1: 5-[(4R, 9aS)-8-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物7b);

40

1-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)ベンゼン (化合物7a、51.5 mg、195 μmol)、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体C、40 mg、130 μmol) および K_2CO_3 (54 mg、390 μmol) の MeCN (3 mL) 中の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物をフィルタにかけ、濃縮して、化合物7bを淡黄色固体 (60 mg) として得た、LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 491。

【0190】

ステップ2: 5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-(4-ピペラジン-1

50

－イルフェニル) エチル]－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ
[1, 2-a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル (実施例7) の調製；

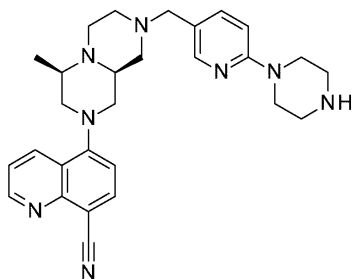
実施例7を、実施例3の調製と同様に、化合物3bの代わりに5－[(4R, 9aS)－8－[2－(4－ブロモフェニル) エチル]－4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ[1, 2-a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル (化合物7b) を使用することによって調製した。実施例7を橙色固体として得た (58mg)。LCMS (M+H)⁺: 496, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.12 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.48－4.36 (m, 1H), 4.26 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.14－3.94 (m, 3H), 3.88－3.75 (m, 3H), 3.72－3.62 (m, 2H), 3.59－3.48 (m, 4H), 3.48－3.38 (m, 8H), 3.22－3.09 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0191】

実施例8

5－[(4R, 9aS)－4－メチル－8－[(6－ピペラジン－1－イル－3－ピリジル) メチル]－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ[1, 2-a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル

【化118】



【0192】

実施例8を、実施例3の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体Cおよび化合物3aの代わりに2－ブロモ－5－(ブロモメチル) ピリジンを使用することによって調製した。実施例8を橙色固体として得た (17mg)。LCMS (M+H)⁺: 483, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.09 (dd, J=1.4, 4.5 Hz, 1H), 8.87 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.37－8.24 (m, 3H), 7.82 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.7, 14.3 Hz, 2H), 4.43－4.11 (m, 4H), 4.09－4.03 (m, 4H), 3.99－3.86 (m, 1H), 3.80－3.66 (m, 4H), 3.58－3.47 (m, 6H), 3.45－3.38 (m, 3H), 1.55 (d, J=6.48 Hz, 3H)。

【0193】

実施例9

5－[(4R, 9aS)－8－イソインドリン－4－イル－4－メチル－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ[1, 2-a] ピラジン－2－イル] キノリン－8－カルボニトリル

10

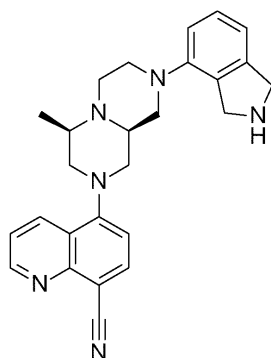
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

【0 1 9 4】

実施例 9 を、実施例 2 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C および化合物 2 a の代わりに化合物 4 a を使用することによって調製した。実施例 9 を橙色固体として得た (65 mg)。LCMS (M+H)⁺: 425, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.08 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.54–7.40 (m, 2H), 7.21 (dd, J=7.8, 14.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (br t, J=10.9 Hz, 1H), 4.10–3.96 (m, 2H), 3.86–3.74 (m, 2H), 3.62–3.53 (m, 2H), 3.51–3.37 (m, 4H), 3.28–3.19 (m, 1H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

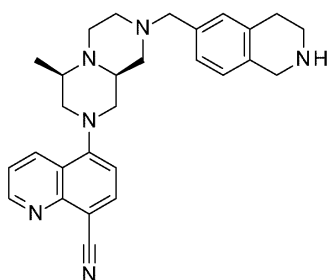
20

【0 1 9 5】

実施例 10

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルメチル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a] ピラジニン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 2 0】



30

【0 1 9 6】

実施例 10 を、実施例 1 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C を用い、化合物 1 b の代わりに tert-ブチル 6-(プロモメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレートを用いて調製した。実施例 10 を淡黄色固体として得た (46 mg)。LCMS (M+H)⁺: 453, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.07 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.59–4.46 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36–4.26 (m, 1H), 4.17 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 3.94–3.67 (m, 6H), 3.65

40

50

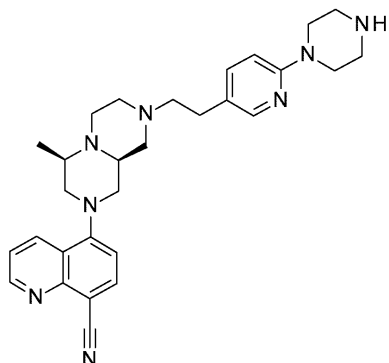
− 3.48 (m, 4H), 3.44−3.35 (m, 2H), 3.26−3.17 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0197】

実施例 11

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化121】

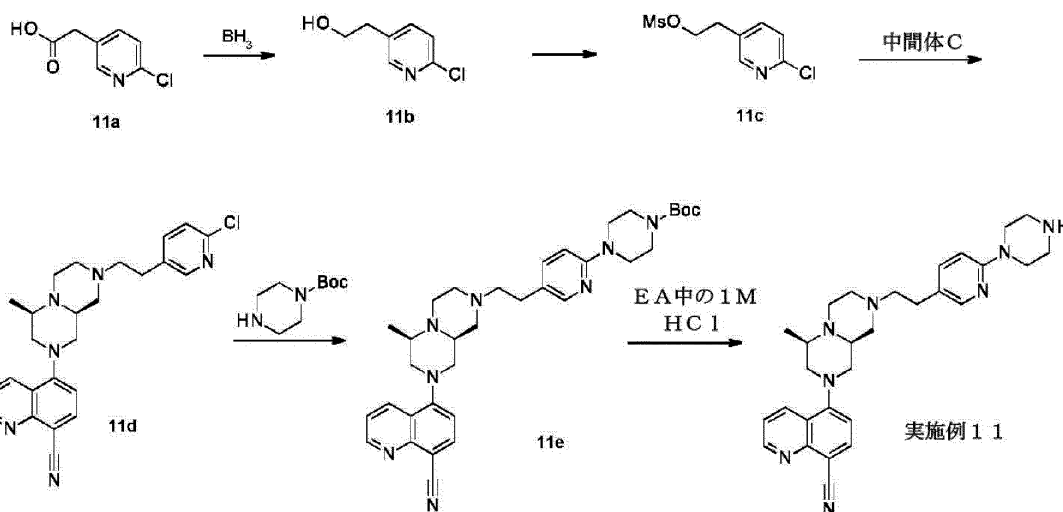


10

【0198】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化122】



30

【0199】

ステップ 1：2-(6-クロロ-3-ピリジル)エタノール（化合物 11b）の調製

ボランテトラヒドロフラン錯体（47 mL、47 mmol）中の 2-(6-クロロピリジン-3-イル)酢酸（化合物 11a、4 g、23 mmol）の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を MeOH でクエンチした後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製し、化合物 11b を無色油状物として得た（4 g）、LCMS (M+H)⁺：158。

40

【0200】

ステップ 2：2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチルメタンスルホネート（化合物 11c）の調製

DCM（50.0 mL）中の 2-(6-クロロ-3-ピリジル)エタノール（化合物 11b、4.0 g、25.4 mmol）および DIPEA（13.3 mL、76.1 mmol）の混合物に、メタンスルホン酸無水物（6.6 g、38.1 mmol）を室温でゆっ

50

くり添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌した後、 NaHCO_3 で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させて濃縮し、化合物11cを淡褐色油状物として得た(5.0g)、LCMS (M+H)⁺: 236。

【0201】

ステップ3: 5-[(4R, 9aS) -8-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11d)

2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチルメタンスルホネート(化合物11c、173mg、732 μmol)、5-[(4R, 9aS) -4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(中間体C、150mg、488 μmol)および炭酸カリウム(202mg、1460 μmol)のMeCN(10mL)中の混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物11dを淡黄色固体として得た(150mg)、LCMS (M+H)⁺: 447。

【0202】

ステップ4: 5-[(4R, 9aS) -4-メチル-8-[2-[6-(4-メチルピペラジンを1-イル)-3-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11e)の調製

5-[(4R, 9aS) -8-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11d、60mg、134 μmol)、tert-ブチルピペラジンを1-カルボキシレート(38mg、201 μmol)、炭酸セシウム(131mg、403 μmol)およびRuPhos Pd G2(19mg、27 μmol)のジオキサン(5mL)中の混合物を110℃で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し、化合物11eを淡黄色粉末として得た(35mg)、LCMS (M+H)⁺: 597。

【0203】

ステップ5: 5-[(4R, 9aS) -4-メチル-8-[2-(6-ピペラジンを1-イル)-3-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(実施例11)の調製

5-[(4R, 9aS) -4-メチル-8-[2-[6-(4-メチルピペラジンを1-イル)-3-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジンを2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11e、35mg、59 μmol)のEA(5mL)中の1 M HCl中の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を凍結乾燥させて、実施例11を橙色固体として得た(32mg)。LCMS (M+H)⁺: 497。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.08(dd, J=1.6, 4.3Hz, 1H), 8.83(dd, J=1.6, 8.6Hz, 1H), 8.28(d, J=7.9Hz, 1H), 8.24-8.11(m, 2H), 7.80(dd, J=4.4, 8.7Hz, 1H), 7.52(d, J=9.4Hz, 1H), 7.46(d, J=7.9Hz, 1H), 4.38-4.24(m, 1H), 4.23-4.12(m, 1H), 4.07-3.95(m, 6H), 3.92-3.81(m, 1H), 3.78-3.63(m, 3H), 3.63-3.47(m, 8H), 3.47-3.38(m, 2H), 3.27-3.19(m, 2H), 1.54(d, J=6.5Hz, 3H)。

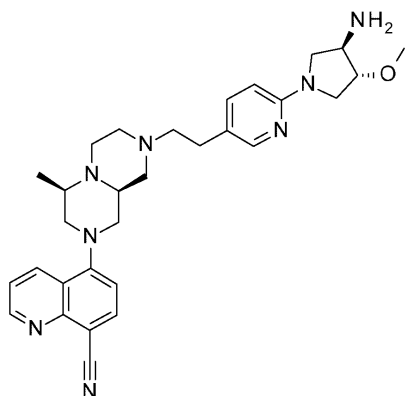
【0204】

実施例12

5-[(4R, 9aS) -8-[2-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジンを1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7

， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1， 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル；

【化 1 2 3】



10

【 0 2 0 5 】

実施例 1 2 を、実施例 1 1 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに t e r t -ブチル N - [(3 R , 4 R) - 4 -メトキシピロリジン-3-イル] カルバメートを使用して調製した。実施例 1 2 を橙色固体として得た (3 4 mg) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 5 2 7 , ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール-d₄) δ p p m : 9 . 0 8 (d d , J = 1 . 6 , 4 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 2 (d d , J = 1 . 6 , 8 . 6 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (d d , J = 2 . 1 , 9 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , J = 4 . 3 , 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 4 . 3 6 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 4 . 2 1 - 4 . 0 9 (m , 4 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 4 (m , 2 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 2 (m , 2 H) , 3 . 8 1 - 3 . 6 4 (m , 4 H) , 3 . 6 3 - 3 . 4 5 (m , 7 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 2 6 - 3 . 1 8 (m , 2 H) , 1 . 5 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) 。

20

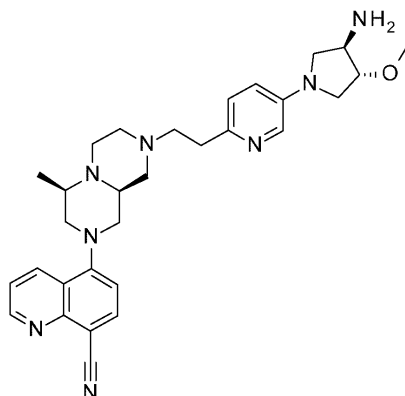
【 0 2 0 6 】

実施例 1 3

5 - [(4 R , 9 a S) - 8 - [2 - [5 - [(3 R , 4 R) - 3 -アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル] - 2 -ピリジル] エチル] - 4 -メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 1 2 4】



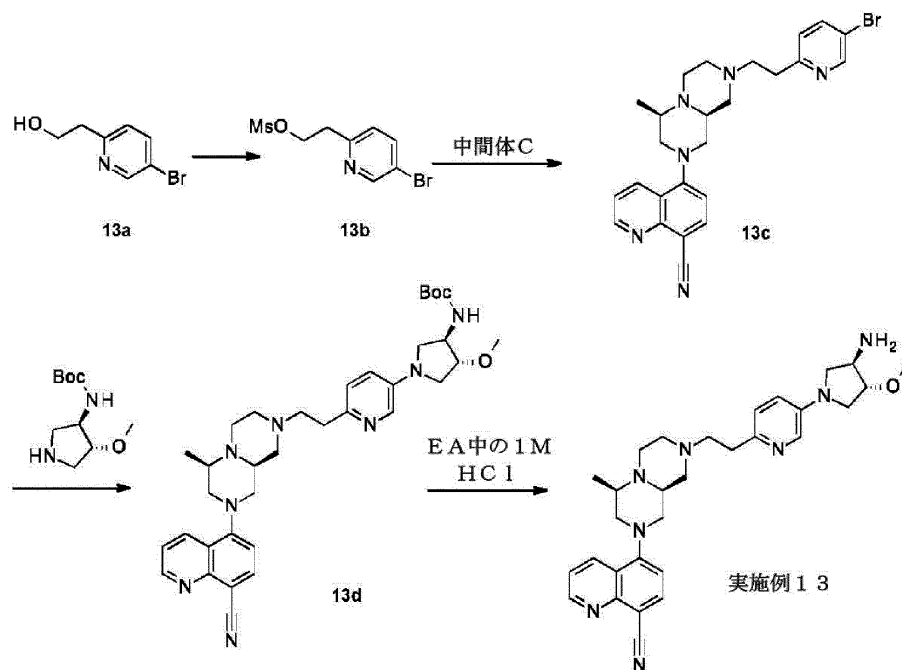
40

【 0 2 0 7 】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

50

【化 1 2 5】



【0208】

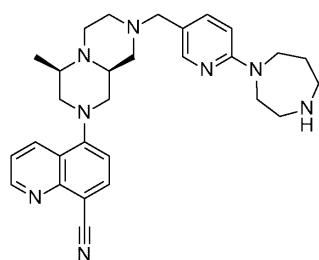
実施例 13 は、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 b の代わりに化合物 13 a を使用し、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 13 を橙色固体として得た (22 mg)。LCMS (M+H)⁺: 527, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.07 (dd, J=1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.85 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.80 (td, J=4.1, 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.04 (br dd, J=3.7, 6.8 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=5.5, 11.1 Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 4H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 5H), 3.45-3.35 (m, 7H), 3.11-2.98 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 3H)。

【0209】

実施例 15

5-[(4R, 9aS)-8-[[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 2 6】



10

20

30

40

50

【0210】

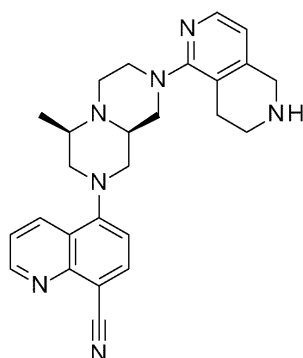
実施例15を、実施例3の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体C、化合物3aの代わりに2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジン、およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートにtert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを使用して調製した。実施例15を淡黄色固体として得た(23mg)。LCMS (M+H)⁺: 497, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.08 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.86 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.36-8.24 (m, 3H), 7.82 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 4H), 3.97-3.87 (m, 3H), 3.87-3.69 (m, 4H), 3.61-3.38 (m, 9H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0211】

実施例16

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-1-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化127】



【0212】

実施例16を、実施例2の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体Dを使用し、化合物2aの代わりにtert-ブチル5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 6-ナフチリジン-2(1H)-カルボキシレートを使用して調製した。実施例16を橙色固体として得た(20mg)。LCMS (M+H)⁺: 440, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.10 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.99 (dd, J=1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.09-3.74 (m, 7H), 3.67-3.47 (m, 5H), 3.28-3.17 (m, 3H), 1.85 (br d, J=4.9 Hz, 3H)。

【0213】

実施例17

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

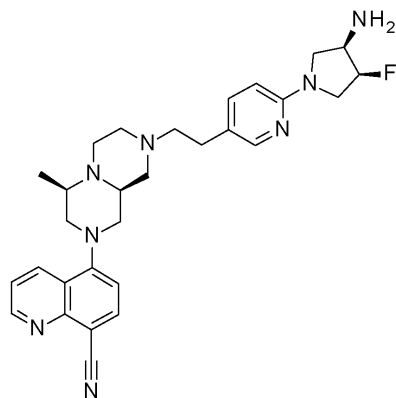
20

30

40

50

【化 1 2 8】



10

【0 2 1 4】

実施例 17 を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 17 を橙色固体として得た (8 mg)。LCMS (M+H)⁺: 515, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.28-9.06 (m, 2H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.0, 9.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=4.9, 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.73 (t, J=2.8 Hz, 0.5H), 5.60 (t, J=2.9 Hz, 0.5H), 4.64-4.49 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 3H), 4.24-4.03 (m, 5H), 3.97-3.48 (m, 10H), 3.32-3.25 (m, 2H), 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

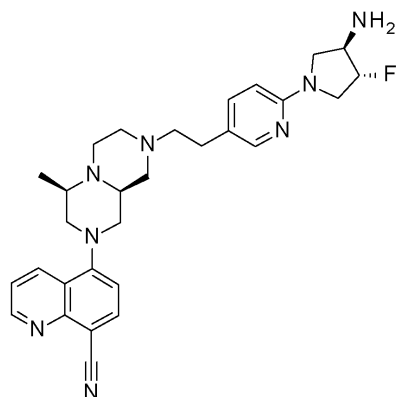
【0 2 1 5】

実施例 18

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル；

30

【化 1 2 9】



40

【0 2 1 6】

実施例 18 を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 18 を橙色固体として得た (5 mg)。LCMS (M+H)⁺: 515, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

50

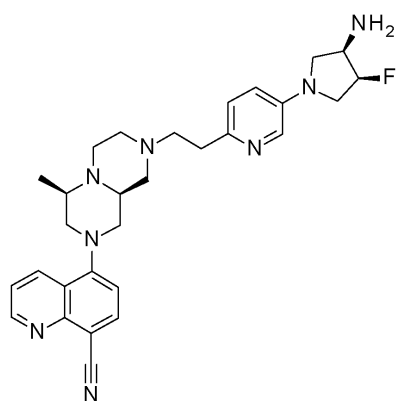
) δ ppm: 8.95 (dd, $J=1.5, 4.3$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=2.1, 9.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=4.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.55 (br, 0.5H), 5.42 (br, 0.5H), 4.32–4.08 (m, 3H), 4.07–3.91 (m, 3H), 3.89–3.74 (m, 3H), 3.71–3.54 (m, 3H), 3.50–3.25 (m, 7H), 3.14–3.04 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【0217】

実施例 19

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[5-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化130】



【0218】

実施例 19 を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 d の代わりに化合物 13 c を使用し、tert-ブチルピラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメート を使用して調製した。実施例 19 を橙色固体として得た (48 mg)。LCMS (M+H)⁺: 515, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.11 (dd, $J=1.5, 4.5$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J=1.5, 8.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.95–7.78 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.65 (br, 0.5H), 5.52 (br, 0.5H), 4.40–4.12 (m, 3H), 4.11–4.02 (m, 1H), 4.02–3.84 (m, 5H), 3.84–3.73 (m, 2H), 3.68–3.38 (m, 10H), 1.56 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【0219】

実施例 20

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

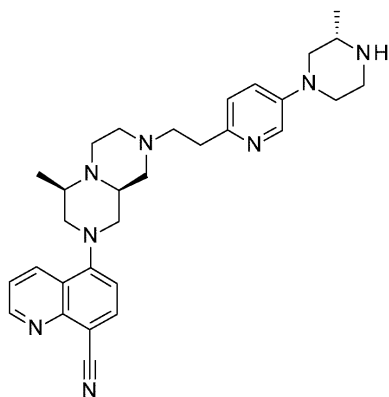
20

30

40

50

【化 1 3 1】



10

【0 2 2 0】

実施例 20 を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 d の代わりに化合物 13 c を使用し、tert-ブチルピラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル (2S)-2-メチルピラジン-1-カルボキシレート を使用して調製した。実施例 20 を橙色固体として得た (37 mg)。LCMS (M+H)⁺: 511, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.10 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.92 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=4.6, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.64-3.35 (m, 12H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

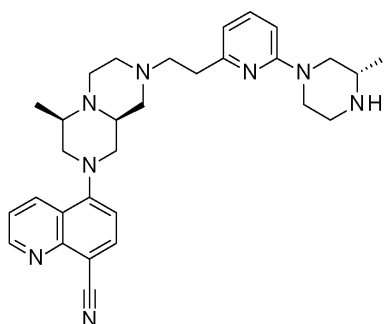
【0 2 2 1】

実施例 21

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-[(3S)-3-メチルピラジン-1-イル]-2-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 1 3 2】



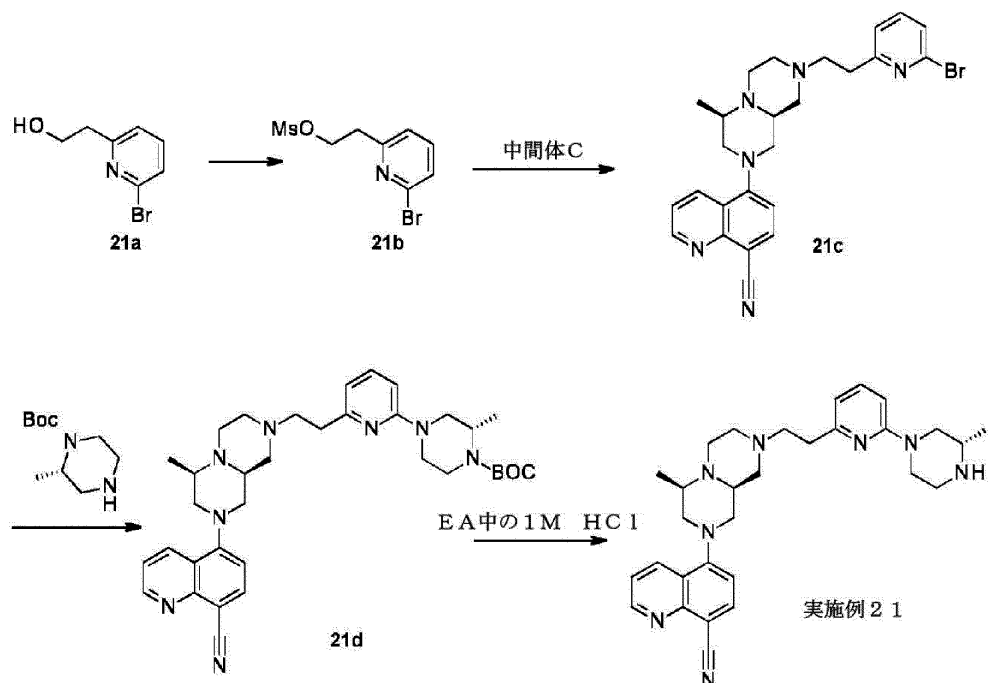
40

【0 2 2 2】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

50

【化 1 3 3】



10

20

【0 2 2 3】

実施例 21 を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11b の代わりに化合物 21a を使用し、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（2S）-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して調製した。実施例 21 を橙色固体として得た（14mg）。LCMS (M+H)⁺: 511, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.11 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.95 (dd, J=1.5, 8.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.4, 8.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.70-4.51 (m, 2H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.29-3.94 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 5H), 3.69-3.38 (m, 11H), 1.57 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

30

【0 2 2 4】

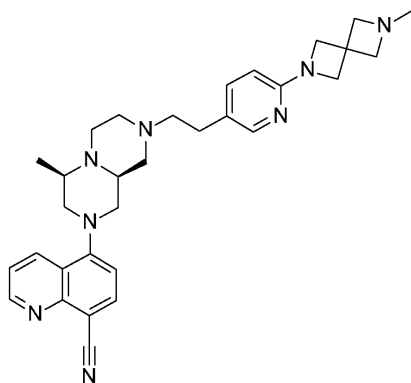
実施例 22

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル]エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル；

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 2 2 5】

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11d、50mg、112 μ mol)、2-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン(12mg、112 μ mol)、炭酸セシウム(109mg、336 μ mol)およびRuPhos Pd G2(16mg、22 μ mol)のジオキサン(5mL)中の混合物を110℃で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し、化合物22を淡黄色固体として得た(13mg)。LCMS (M+H)⁺: 523, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.03 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.44-4.26 (m, 6H), 3.71-3.46 (m, 6H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.10-2.88 (m, 9H), 2.84-2.63 (m, 2H), 1.28 (br d, J=6.1 Hz, 3H)。

20

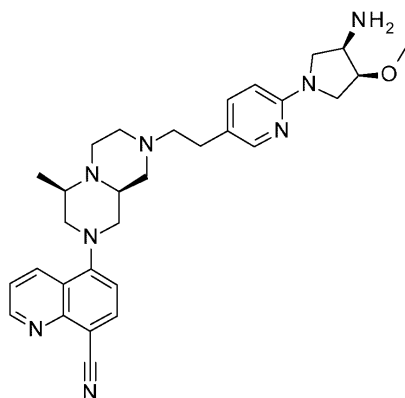
30

【0 2 2 6】

実施例 2 4

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 3 5】



40

【0 2 2 7】

50

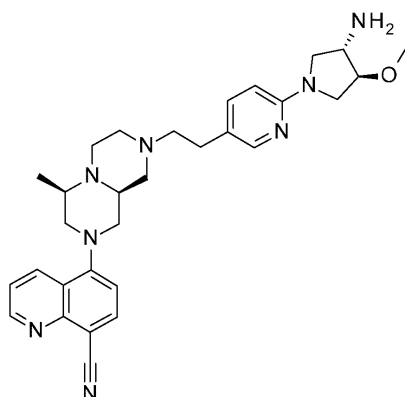
実施例 24 を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3R, 4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 24 を橙色固体として得た (17 mg)。LCMS (M+H)⁺: 527, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.07 (dd, J=1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.80 (dd, J=1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.1, 9.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.28-4.07 (m, 4H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.89-3.67 (m, 6H), 3.65-3.38 (m, 9H), 3.25-3.14 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0228】

実施例 25

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化136】



【0229】

実施例 25 を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3S, 4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 25 を橙色固体として得た (23 mg)。LCMS (M+H)⁺: 527, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.09 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 4H), 4.02 (br d, J=13.8 Hz, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 7H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

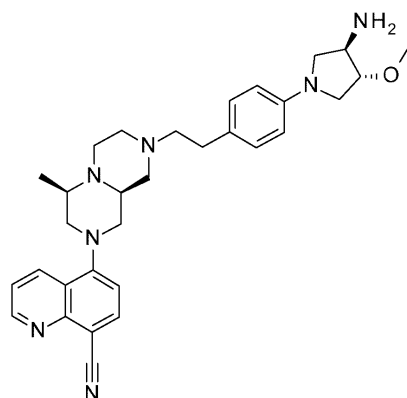
【0230】

実施例 26

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]フェニル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8

ーカルボニトリル

【化 1 3 7】



10

【0 2 3 1】

実施例 26 を、実施例 3 の調製と同様に、化合物 3 b の代わりに 5-[(4R, 9aS)-8-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 7 b) を使用し、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート を使用して調製した。実施例 26 を褐色固体として得た (27 mg)。LCMS (M+H)⁺: 526, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.01 (dd, J=1.4, 4.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J=1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.6, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.31 (br d, J=1.3 Hz, 1H), 4.14 (br d, J=13.0 Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 4H), 3.81-3.63 (m, 5H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 8H), 3.15 (dd, J=3.5, 10.7 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

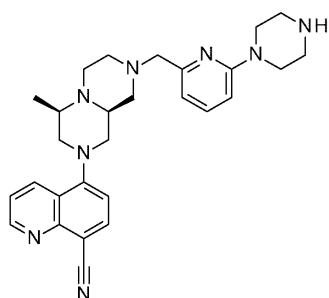
30

【0 2 3 2】

実施例 27

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 3 8】



40

【0 2 3 3】

実施例 27 を、実施例 3 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C を使用し、化合物 3 a の代わりに 2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピリジン を使用して調製した。実施例 27 を淡褐色固体として得た (20 mg)。LCMS (M+H)⁺: 483, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.12 (dd, J=1.5, 4.6

50

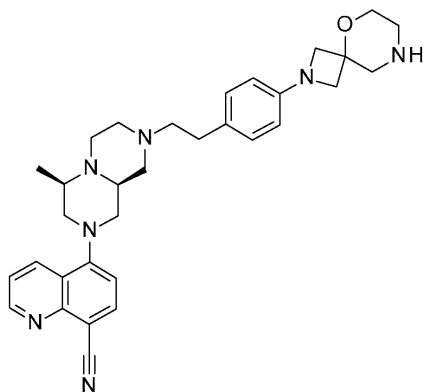
H z, 1 H), 8.97 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.91–7.77 (m, 2 H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.63–4.51 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.23–4.12 (m, 1 H), 4.08–3.97 (m, 5 H), 3.94–3.70 (m, 6 H), 3.56–3.37 (m, 7 H), 1.57 (d, J=6.5 Hz, 3 H)。

【0234】

実施例 28

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[4-(5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル]エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化139】



【0235】

実施例 28 を、実施例 3 の調製と同様に、化合物 3b の代わりに 5-[(4R, 9aS)-8-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 7b) を使用し、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレートを使用して調製した。実施例 28 を褐色固体として得た (27 mg)。LCMS (M+H)⁺: 538, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.90 (dd, J=1.7, 4.2 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=4.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.43 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 3.90 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 3.86–3.79 (m, 2 H), 3.62 (d, J=7.9 Hz, 3 H), 3.54–3.31 (m, 6 H), 3.28–3.22 (m, 2 H), 3.18–3.13 (m, 2 H), 3.11–3.03 (m, 1 H), 2.99–2.69 (m, 7 H), 2.49–2.36 (m, 1 H), 1.10 (d, J=5.9 Hz, 3 H)。

【0236】

実施例 30

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

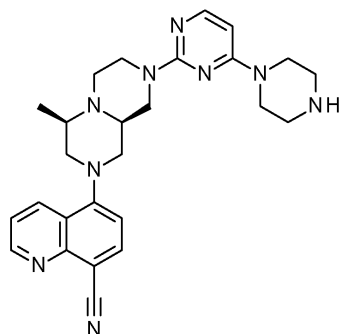
20

30

40

50

【化 1 4 0】

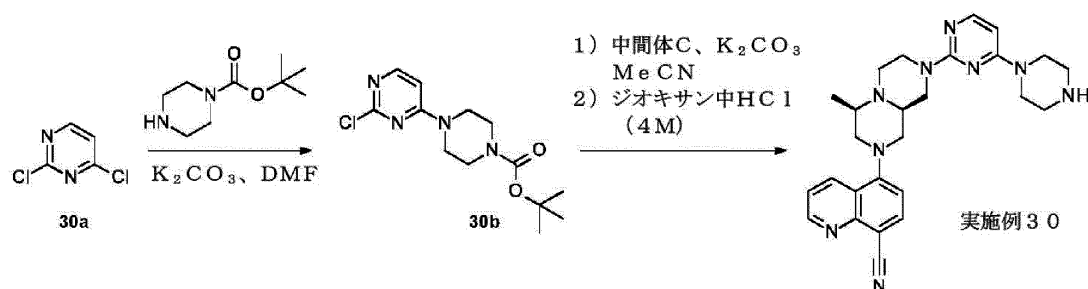


10

【 0 2 3 7】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 4 1】



20

【 0 2 3 8】

ステップ1：tert-ブチル4-（2-クロロピリミジン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（化合物30b）の調製

2,4-ジクロロピリミジン（化合物30a、100mg、671 μ mol）、 K_2CO_3 （185mg、1340 μ mol）およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（138mg、738 μ mol）のDMF（3mL）中の混合物を、50℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（40mL）で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物30b（100mg）を白色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：299，LCMS（M+H+2）⁺：301。

30

【 0 2 3 9】

ステップ2：5-〔（4R，9aR）-4-メチル-8-（4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル）-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1,2-a〕ピラジン-2-イル〕キノリン-8-カルボニトリルの調製

tert-ブチル4-（2-クロロピリミジン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（化合物30b、43mg、143 μ mol）、 K_2CO_3 （36mg、260 μ mol）および5-〔（4R，9aS）-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ〔1,2-a〕ピラジン-2-イル〕キノリン-8-カルボニトリル（中間体C、40mg、130 μ mol）のMeCN（1mL）中の混合物を120℃で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、カップリング生成物を得て、これをジオキサン（3mL）に溶解し、ジオキサン中HCl溶液（4M、2mL）で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮して、実施例30を黄色固体として得た（60mg）。LCMS（M+H）⁺：470。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ ppm：8.99（dd，J=1.3，4.5Hz，1H），8.85（dd，J=1.4，8.6Hz，1H），8.21（d，J=7.9Hz，1H），7.85（d，J=7.5Hz，1H）

40

50

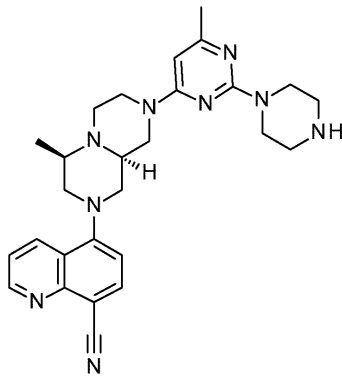
, 7.76 (dd, $J=4.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.75–4.62 (m, 2H), 4.26–4.13 (m, 2H), 4.13–4.04 (m, 1H), 4.00 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.82–3.62 (m, 3H), 3.59–3.45 (m, 2H), 3.45–3.25 (m, 7H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【0240】

実施例31

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(6-メチル-2-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

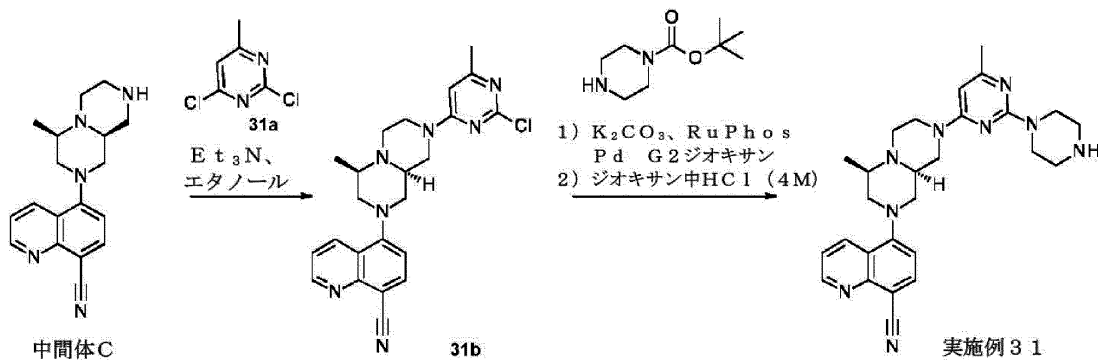
【化142】



【0241】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化143】



【0242】

ステップ1：5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物31b)

2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (化合物31a、29mg、179 μ mol)、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体C、50mg、163 μ mol) および Et_3N (16.5mg、163 μ mol) のエタノール (4mL) 中の溶液を室温で12時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、化合物31bを黄色油状物として得た (60mg)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 434, LCMS ($\text{M}+\text{H}+2$)⁺: 436。

【0243】

ステップ2：5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(6-メチル-2-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル（実施例31）の調製

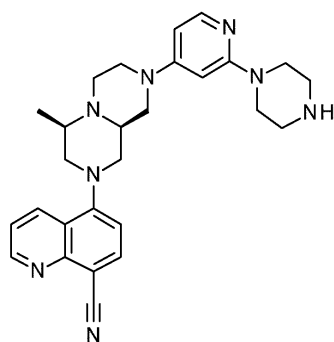
5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル（化合物31b、60mg、138 μmol ）のジオキサン（5mL）中の混合物に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（31mg、166 μmol ）および K_2CO_3 （38mg、277 μmol ）を添加した。懸濁液を N_2 により5分間発泡させた後、Ruphos Pd G2（11mg、14 μmol ）を添加した。反応混合物を100℃で一晩撹拌した後、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製してカップリング生成物を得、これをジオキサン（5mL）に溶解し、ジオキサン中HCl溶液（4M、2mL）で処理した。反応混合物を室温で2時間撹拌した後、濃縮し、実施例31を黄色固体として得た（17mg）。LCMS (M+H)⁺: 484。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.09 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 8.90 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83 (br dd, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.38-5.22 (m, 1H), 4.69-4.54 (m, 1H), 4.23-4.06 (m, 6H), 4.03-3.83 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 7H), 3.61-3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.59 (br d, J=5.9 Hz, 3H)。

【0244】

実施例32

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化144】



【0245】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

10

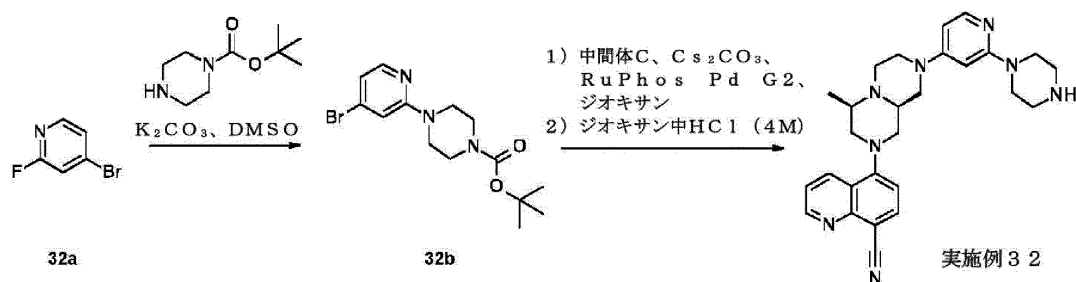
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

【0 2 4 6】

ステップ1：tert-ブチル4-(4-ブromo-2-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物32b)の調製

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(111mg、597μmol)、4-ブromo-2-フルオロピリジン(化合物32a、70mg、398μmol)およびK₂CO₃(165mg、1.19mmol)のDMSO(3mL)中の溶液を100℃で一晩攪拌した。混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物32bを白色固体として得た(110mg)。LCMS(M+H)⁺: 342, LCMS(M+H+2)⁺: 344。

20

【0 2 4 7】

ステップ2：5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(2-ピペラジン-1-イル-4-ピリジル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(実施例32)の調製

tert-ブチル4-(4-ブromo-2-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物32b、67mg、195μmol)のジオキサン(5mL)中の溶液に、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(中間体C、40mg、130μmol)およびCs₂CO₃(127mg、390μmol)を添加した。懸濁液をN₂により5分間発泡させた後、RuPhos Pd G2(10mg、13μmol)を添加した。反応混合物を100℃で一晩加熱した後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製してカップリング生成物を得て、これをジオキサン(5mL)に溶解し、ジオキサン中HCl溶液(4M、2mL)で処理した。黄色懸濁液を室温で2時間攪拌した後、濃縮し、実施例32を黄色固体として得た(46mg)。LCMS(M+H)⁺: 469。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.98(dd, J=1.5, 4.4Hz, 1H), 8.80(dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 8.19(d, J=7.9Hz, 1H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.39(d, J=8.1Hz, 1H), 6.81(dd, J=1.9, 7.4Hz, 1H), 6.48(d, J=1.8Hz, 1H), 4.63-4.46(m, 2H), 4.05-3.94(m, 2H), 3.85(br s, 1H), 3.82-3.77(m, 4H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.58-3.55(m, 1H), 3.46-3.26(m, 8H), 1.47(d, J=6.5Hz, 3H)。

30

40

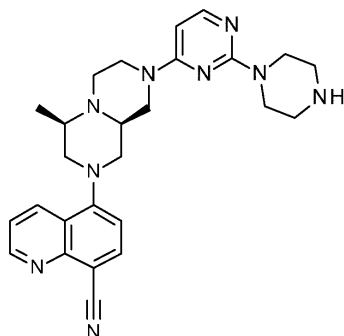
【0 2 4 8】

実施例 3 3

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

50

【化 1 4 6】

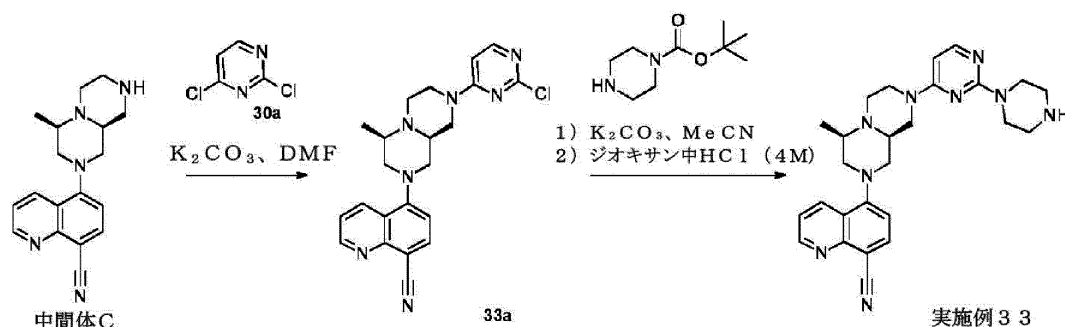


10

【0 2 4 9】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 4 7】



20

【0 2 5 0】

ステップ 1：5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 33a) の調製

2, 4-ジクロロピリミジン (化合物 30a、27mg、179μmol)、K₂CO₃ (45mg、325μmol) および 5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 C、50mg、163μmol) の DMF (3mL) 中の混合物を 50℃で 2 時間攪拌し、次いで、反応物を EtOAc (40mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、化合物 33a を黄色油状物として得た (粗製、70mg)。LCMS (M+H)⁺: 420, LCMS (M+H+2)⁺: 422。

30

【0 2 5 1】

ステップ 2：5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 33) の調製

5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 33a、68mg、162μmol)、K₂CO₃ (45mg、324μmol) および tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (36mg、194μmol) の MeCN (1mL) 中の懸濁液を 120℃で一晩攪拌した後、濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、カップリング生成物を得、これをジオキサン (2mL) に溶解し、ジオキサン中 HCl 溶液 (4M、2mL) で処理した。黄色懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、実施例 33 を黄色固体として得た (32mg)。LCMS (M+H)⁺: 470。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.98 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.79

40

50

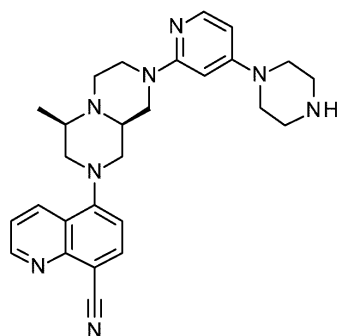
(b r d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=4.5, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (b r d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 5.31–5.11 (m, 1H), 4.59–4.43 (m, 1H), 4.00 (b r s, 6H), 3.84 (b r d, $J=2.8\text{ Hz}$, 2H), 3.70–3.61 (m, 2H), 3.60–3.52 (m, 2H), 3.33 (b r s, 6H), 1.47 (b r d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H)。

【0252】

実施例34

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

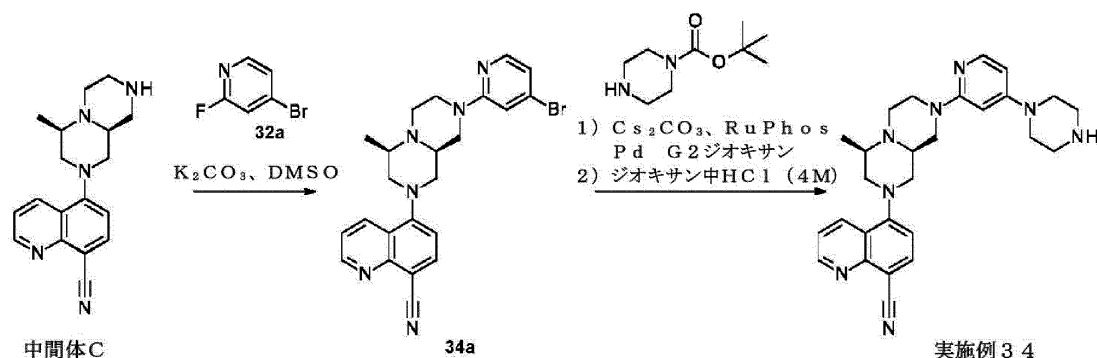
【化148】



【0253】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化149】



【0254】

ステップ1：5-[(4R, 9aR)-8-(4-ブロモ-2-ピリジル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物34a) の調製

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体C、40mg、130 μmol) のDMSO (3mL) 中の溶液に、4-ブロモ-2-フルオロピリジン (化合物32a、28mg、156 μmol) および K_2CO_3 (54mg、390 μmol) を添加した。反応混合物を120℃で一晩攪拌し、次いで、反応物をEtOAc (40mL) で希釈し、水で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物34aを黄色油状物として得た (52mg)。LCMS (M+H)⁺: 463, LCMS (M+H

+ 2) + : 4 6 5。

【0255】

ステップ2: 5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(実施例34)の調製

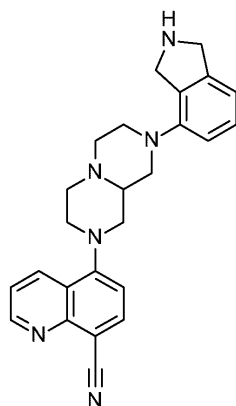
5-[(4R, 9aR)-8-(4-ブromo-2-ピリジル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物34a、50mg、108 μmol)のジオキサン(5mL)中の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、162 μmol)およびCs₂CO₃(105mg、324 μmol)を添加した。懸濁液をN₂により5分間発泡させた後、Ruphos Pd G2(8mg、10 μmol)を添加した。反応混合物を100℃で一晩加熱した後、これをフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製してカップリング生成物を得、これを次いでジオキサン(5mL)に溶解し、ジオキサン中HCl溶液(4M、2mL)で処理し、黄色懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、実施例34を黄色固体として得た(13mg)。LCMS (M+H)⁺: 469。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.06 (dd, J=1.7, 4.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.5, 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.13 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.55 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 7H), 1.59 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0256】

実施例35

5-(8-イソインドリン-4-イル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル

【化150】



【0257】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

10

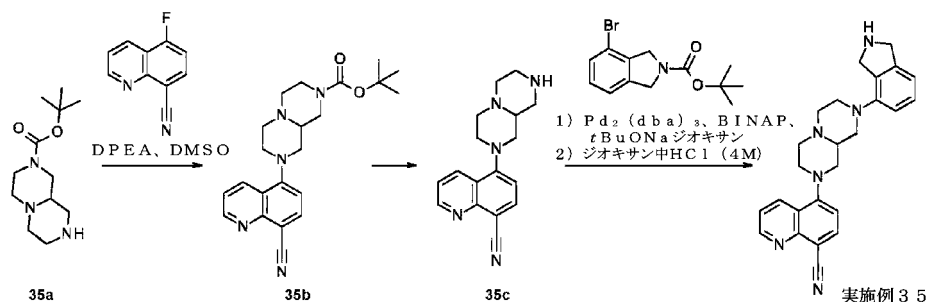
20

30

40

50

【化 1 5 1】



【0 2 5 8】

ステップ1：tert-ブチル8-(8-シアノ-5-キノリル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-カルボキシレート(化合物35b)の調製

5-フルオロキノリン-8-カルボニトリル(258mg、1.5mmol)、tert-ブチル1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-カルボキシレート(化合物35a、241mg、1mmol)およびDIEA(241mg、1mmol)のDMSO(5mL)中の溶液を120℃で一晩攪拌し、次いで、EtOAc(40mL)で希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物35bを黄色油状物として得た(390mg)。LCMS(M+H)⁺:394。

【0 2 5 9】

ステップ2：5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル(化合物35c)の調製

tert-ブチル8-(8-シアノ-5-キノリル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-カルボキシレート(化合物35b、390mg、1mmol)のジオキサン(4mL)中の溶液に、ジオキサン中HCl(4M、2mL)をゆっくり添加した。黄色懸濁液を室温にて2時間攪拌し、濃縮した。残渣をMeOH(4mL)に溶解し、MeOH中のNaOMeを数滴添加して系をわずかに塩基性に調整し、次いで、NaHCO₃固体を添加し、懸濁液を室温で30分間攪拌した。懸濁液をフィルタにかけ、濃縮して、化合物35cを黄色油状物として得た(280mg)。LCMS(M+H)⁺:294。

【0 2 6 0】

ステップ3：5-(8-イソインドリン-4-イル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル(化合物35)の調製

5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル(化合物35c、50mg、170μmol)のジオキサン(5mL)中の溶液に、tert-ブチル4-ブプロモイソインドリン-2-カルボキシレート(76mg、256μmol)およびtBuONa(49mg、511μmol)を添加した。懸濁液をN₂により5分間発泡させた後、Pd₂(dba)₃(16mg、17μmol)およびBINAP(21mg、34μmol)を添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌した後、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、カップリング生成物を得、これをジオキサン(5mL)に溶解し、次いで、ジオキサン中HCl溶液(4M、2mL)で処理し、黄色懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、実施例35を黄色固体として得た(25mg)。LCMS(M+H)⁺:411。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δppm:8.94(dd,J=1.7,4.3Hz,1H),8.65(dd,J=1.7,8.6Hz,1H),8.13(d,J=8.1Hz,1H),7.62(dd,J=4.3,8.6Hz,1H),7.38-7.30(m,2H),7.09(dd,J=7.8,13.8Hz

10

20

30

40

50

, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.04–3.93 (m, 1 H), 3.70–3.62 (m, 5 H), 3.54–3.49 (m, 1 H), 3.48–3.43 (m, 1 H), 3.41 (br d, J=3.7 Hz, 1 H), 3.39–3.32 (m, 1 H), 3.31–3.25 (m, 1 H), 3.23 (br d, J=1.7 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J=11.0, 13.3 Hz, 1 H)。

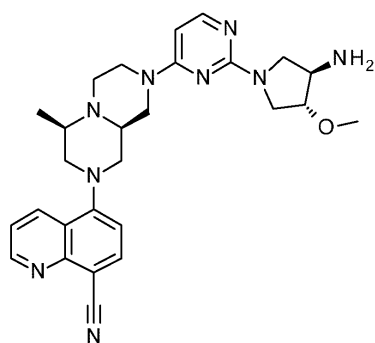
【0261】

実施例36

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

【化152】



20

【0262】

表題化合物は、実施例33の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して、調製した。実施例36 (18 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 500。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.06 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=4.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.94 (br s, 2 H), 4.32–4.19 (m, 1 H), 4.14–3.96 (m, 5 H), 3.92–3.64 (m, 6 H), 3.63–3.58 (m, 1 H), 3.55–3.35 (m, 6 H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3 H)。

30

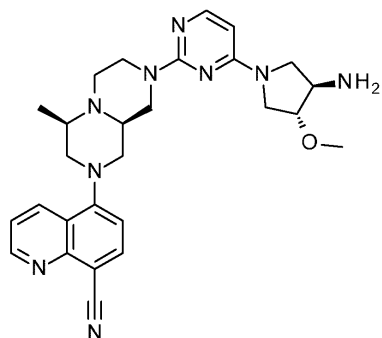
【0263】

実施例37

5-[(4R, 9aR)-8-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

40

【化 1 5 3】



10

【0 2 6 4】

表題化合物は、実施例 30 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して、調製した。実施例 37 (24 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 500。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.90–8.82 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85–7.76 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.9, 7.3 Hz, 1H), 4.86–4.75 (m, 2H), 4.29–4.05 (m, 6H), 4.05–3.90 (m, 2H), 3.87–3.75 (m, 4H), 3.72–3.57 (m, 2H), 3.51–3.49 (m, 3H), 3.48–3.39 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

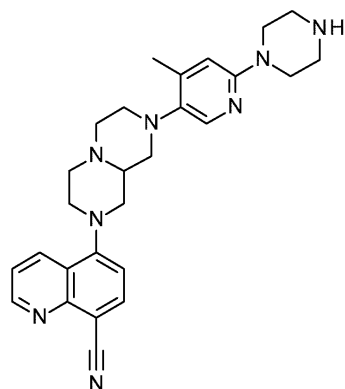
20

【0 2 6 5】

実施例 38

5-[2-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-8-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 5 4】



30

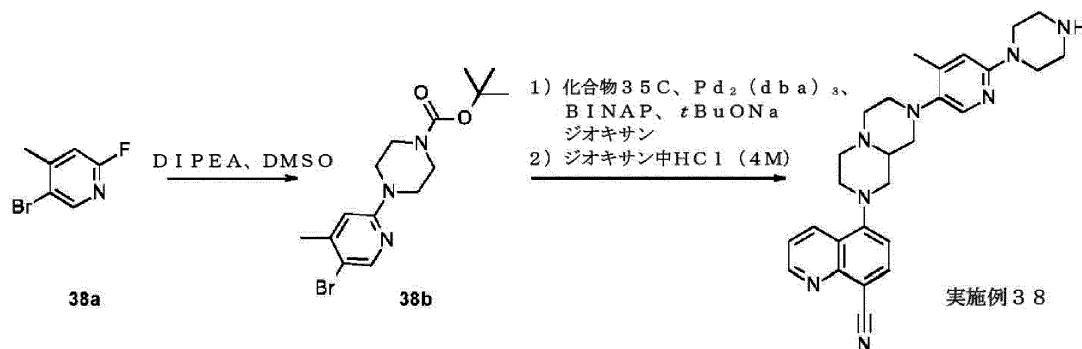
40

【0 2 6 6】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

50

【化 1 5 5】



10

【0 2 6 7】

ステップ 1: *tert*-ブチル 4-(5-ブロモ-4-メチル-2-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 38b) の調製

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル-ピリジン (化合物 38a、190mg、1mmol)、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (223mg、1.2mmol) および DIPEA (616mg、5mmol) の DMSO (5mL) 中の溶液を 120℃で一晩攪拌し、次いで、EtOAc (40mL) で希釈した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、化合物 38b (282mg) を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 356, LCMS (M+H+2)⁺: 358。

20

【0 2 6 8】

ステップ 2: 5-[2-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 38) の調製

tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-メチル-2-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 38b、63mg、177μmol) のジオキサン (5mL) 中の溶液に、5-(1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル)キノリン-8-カルボニトリル (化合物 35c、40mg、136μmol) および $t\text{BuONa}$ (26mg、273μmol) を添加した。懸濁液を N_2 により 5 分間発泡させた後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13mg、14μmol) および BINAP (17mg、27μmol) を添加した。反応混合物を 110℃で一晩攪拌した後、濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、カップリング生成物を得て、これをジオキサン (5mL) に溶解し、次いで、ジオキサン中 HCl 溶液 (4M、2mL) で処理し、黄色懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、実施例 38 (4mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 469。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm: 9.08 (dd, J=1.4, 4.3Hz, 1H), 8.84 (dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (dd, J=4.4, 8.6Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 4H), 3.83-3.74 (m, 5H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 7H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。

30

40

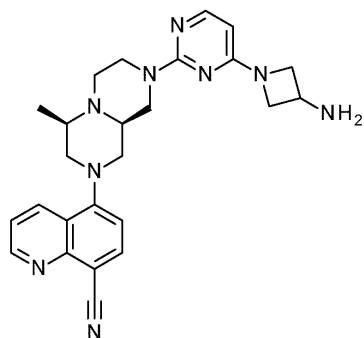
【0 2 6 9】

実施例 39

5-[(4R,9aR)-8-[4-[3-アミノアゼチジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

50

【化 1 5 6】



10

【0 2 7 0】

表題化合物は、実施例 30 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-(アゼチジン-3-イル)カルバメートを使用して、調製した。実施例 39 (17 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 456. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.96 (dd, J=1.4, 4.3 Hz, 1H), 8.71 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=4.3, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.72-4.49 (m, 4H), 4.31-4.19 (m, 3H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

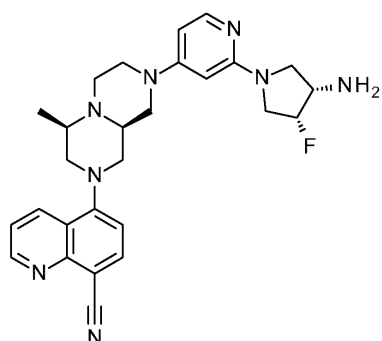
【0 2 7 1】

実施例 40

5-[(4R, 9aS) -8-[2-[(3S, 4R) -3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル] -4-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 1 5 7】



40

【0 2 7 2】

表題化合物は、実施例 32 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3S, 4R) -4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して、調製した。実施例 40 (19 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 487. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.03 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.68-5.4

50

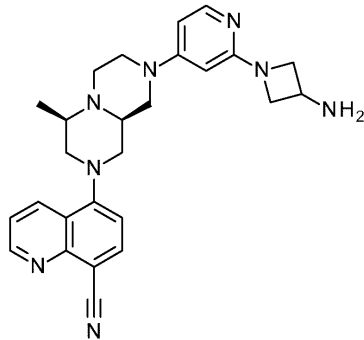
5 (m, 1H), 4.43–4.19 (m, 3H), 4.18–4.11 (m, 1H), 4.10–3.88 (m, 2H), 3.78–3.57 (m, 4H), 3.48–3.37 (m, 1H), 3.32–3.22 (m, 2H), 3.20–3.01 (m, 3H), 2.82–2.69 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0273】

実施例 41

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-4-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル；

【化158】



【0274】

表題化合物は、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートにtert-ブチルN-(アゼチジン-3-イル)カルバメートを使用することによって、実施例32の調製と同様に調製した。実施例41(6mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 455。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.94 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.72–8.64 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.6, 7.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.57–4.39 (m, 4H), 4.27–4.19 (m, 2H), 4.01–3.93 (m, 2H), 3.89 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.70–3.53 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.36–3.24 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0275】

実施例 42

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

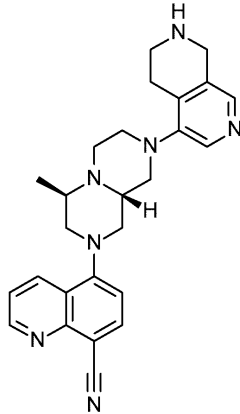
20

30

40

50

【化 1 5 9】

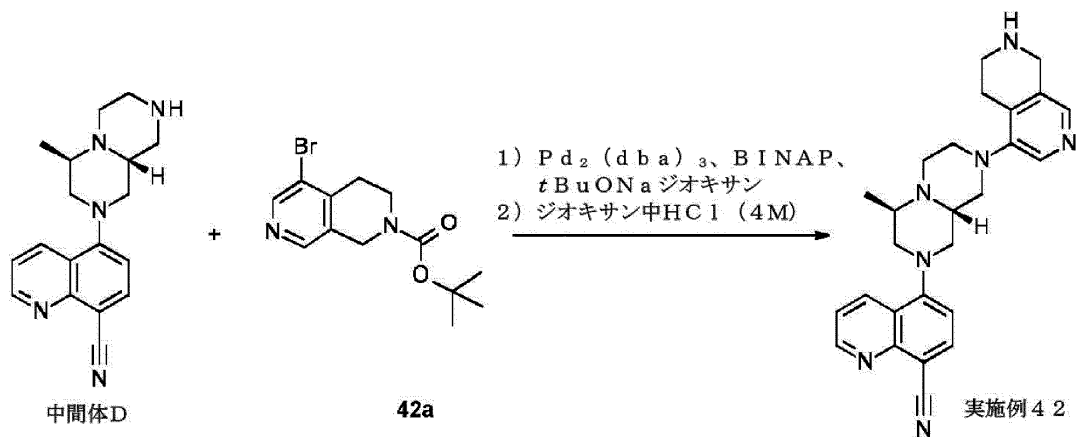


10

【 0 2 7 6】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 6 0】



20

【 0 2 7 7】

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(中間体D、50mg、163 μmol)のジオキサン(5mL)中の溶液に、tert-ブチル5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-2, 7-ナフチリジン-2-カルボキシレート(化合物42a、61mg、195 μmol、CAS: 1251012-16-4、販売元: Bepha rm)およびt-BuONa(31mg、325 μmol)を添加した。懸濁液をN₂により5分間発泡させた後、Pd₂(dba)₃(15mg、16 μmol)およびBINAP(20mg、33 μmol)を添加した。110℃で一晩撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、カップリング生成物を得て、これをジオキサン(5mL)に溶解し、次いで、ジオキサン中HCl溶液(4M、2mL)で処理し、黄色懸濁液を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、実施例42(4mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 440。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.95 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 8.14 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 8H), 3.41-3.31 (m, 3H), 1.76 (br d, J=6.6 Hz, 3H)。

30

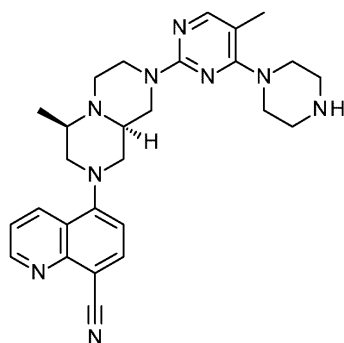
40

【 0 2 7 8】

実施例 4 3

50

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化161】

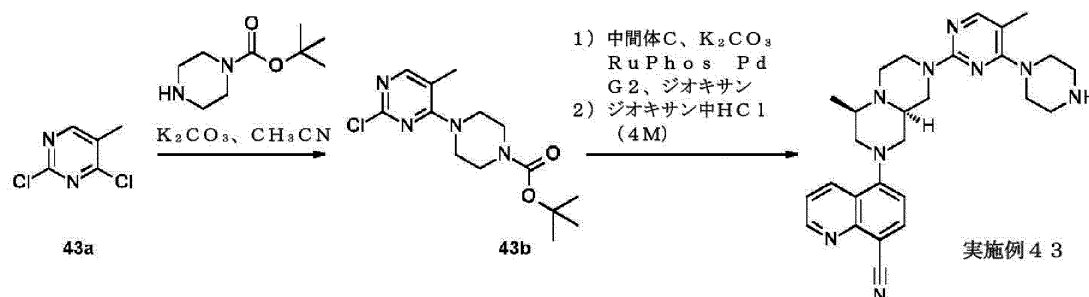


10

【0279】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化162】



20

【0280】

ステップ1: tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-メチル-ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 43 b) の調製

2, 4-ジクロロ-5-メチル-ピリミジン (化合物 43 a、53 mg、322 μmol) の CH₃CN (3 mL) 中の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、268 μmol) および K₂CO₃ (74 mg、537 μmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、化合物 43 b (70 mg) を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 313, LCMS (M+H+2)⁺: 315。

【0281】

ステップ2: 5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (実施例 43) の調製

tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-メチル-ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 43 b、56 mg、179 μmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 C、50 mg、163 μmol) および K₂CO₃ (45 mg、325 μmol) を添加した。懸濁液を N₂ により 5 分間発泡させた後、RuPhos Pd G2 (13 mg、16 μmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で一晩攪拌し、固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (TFA システムを用いた分離中に B o

30

40

50

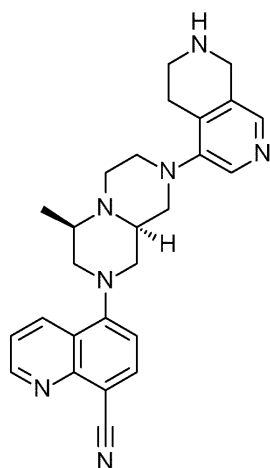
c 基を除去した) により精製して、実施例 43 (20 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 484。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.91 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.72-4.53 (m, 2H), 3.85 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.72-3.54 (m, 4H), 3.44-3.31 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.20-2.94 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0282】

実施例 44

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化163】



【0283】

表題化合物を、実施例 42 の調製と同様に、5-[(4R, 9aR)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 D) の代わりに 5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 C) を使用して、調製した。実施例 44 (25 mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 440。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.95 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.16 (br t, J=10.9 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0284】

実施例 45

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

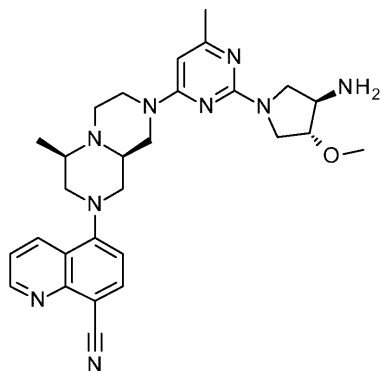
20

30

40

50

【化 1 6 4】



10

【0 2 8 5】

表題化合物は、実施例 31 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して、調製した。実施例 45 (30mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 514。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.94 (dd, J=1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=1.4, 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.35-5.05 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.06-3.59 (m, 12H), 3.38 (td, J=1.6, 3.2 Hz, 4H), 3.26 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

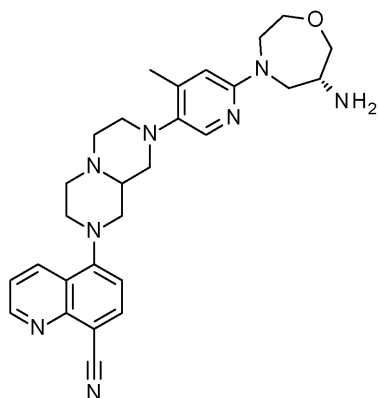
【0 2 8 6】

実施例 46

5-[2-[6-[(6R)-6-アミノ-1,4-オキサゼパン-4-イル]-4-メチル-3-ピリジル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-イル]キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 1 6 5】



40

【0 2 8 7】

表題化合物を、実施例 38 の調製と同様に、tert-ブチル N-[(6R)-1,4-オキサゼパン-6-イル]カルバメート (カタログ番号: PB97931、販売元: PharmaBlock) を tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに使用して、調製した。実施例 46 (2mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 499。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.96 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J

50

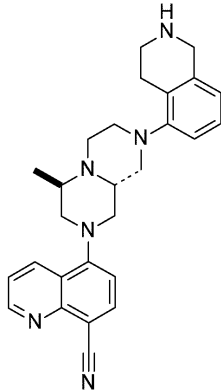
= 7.9 Hz, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25–4.16 (m, 2H), 4.12–3.88 (m, 6H), 3.85–3.72 (m, 4H), 3.70–3.62 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.40–3.25 (m, 4H), 3.17–3.08 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0288】

実施例 47

5-[トランス-4-メチル-8-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化166】



【0289】

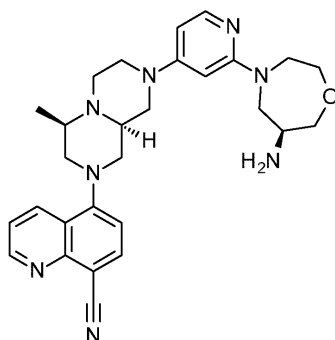
表題化合物を、実施例2の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体Bを使用して調製した。実施例47(3.9mg)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 439。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.04 (dd, J = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.78 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 4.3, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 4.02 (br s, 1H), 3.89–3.34 (m, 9H), 3.31–2.94 (m, 5H), 1.87 (br s, 3H)。

【0290】

実施例 53

5-[(4R,9aS)-8-[2-[(6S)-6-アミノ-1,4-オキサゼパン-4-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化167】



10

20

30

40

50

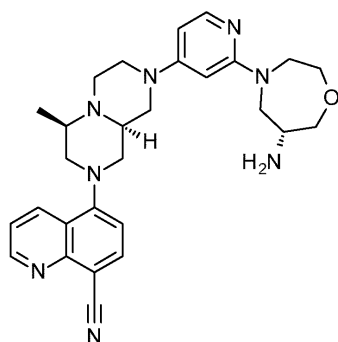
【0291】

表題化合物を、実施例32の調製と同様に、tert-ブチルN-[(6S)-1,4-オキサゼパン-6-イル]カルバメート（カタログ番号：PB97932、販売元：PharmaBlock）を、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって使用して調製した。実施例53（10mg）を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 499。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.95 (dd, J=1.5, 4.3Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.1, 7.6Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 4H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.83-3.63 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.4Hz, 3H)。

【0292】

実施例54

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(6R)-6-アミノ-1,4-オキサゼパン-4-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化168】



【0293】

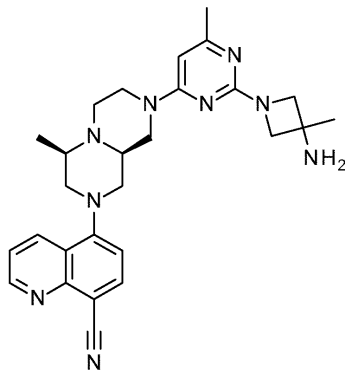
表題化合物を、実施例32の調製と同様に、tert-ブチルN-[(6R)-1,4-オキサゼパン-6-イル]カルバメート（カタログ番号：PB97931、販売元：PharmaBlock）を、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって、調製した。実施例54（10mg）を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 499。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.95 (dd, J=1.5, 4.3Hz, 1H), 8.74 (dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.74 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 6.48 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.74 (br d, J=1.7Hz, 1H), 4.53 (br d, J=14.5Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 5H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.66 (br dd, J=4.0, 13.5Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.41-3.24 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.4Hz, 3H)。

【0294】

実施例55

5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カ

ルボニトリル
【化 1 6 9】

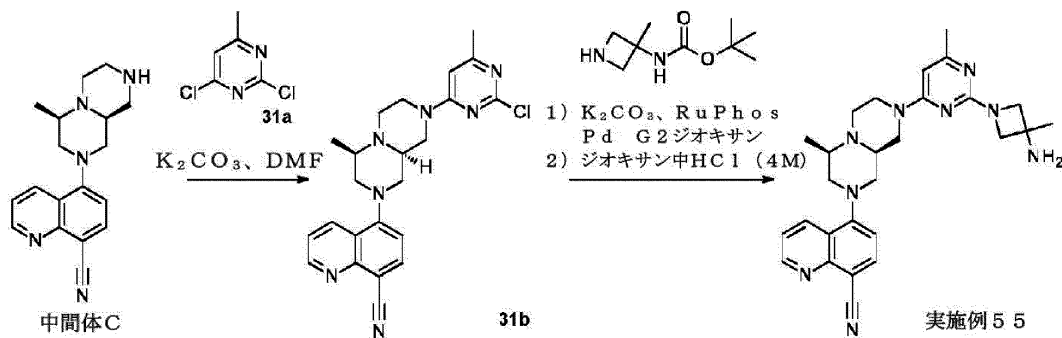


10

【0 2 9 5】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 7 0】



20

【0 2 9 6】

ステップ 1：5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 31b) の調製

2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (化合物 31a、117mg、716 μmol)、5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 C、200mg、651 μmol)、および K₂CO₃ (269mg、1.95 mmol) の DMF (3mL) 中の溶液を 50℃ で 2 時間攪拌し、次いで、反応物を EtOAc (40mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、化合物 31b (170mg) を黄色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 434, LCMS (M+H+2)⁺: 436。

30

40

【0 2 9 7】

ステップ 2：5-[(4R, 9aR)-8-[2-[(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (実施例 55) の調製

5-[(4R, 9aR)-8-(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物 31b、50mg、115 μmol) のジオキサン (5mL) 中の溶液に、tert-ブチル N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート (26mg、138 μmol) および K₂CO₃ (32

50

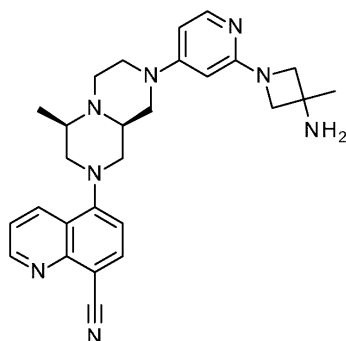
mg、230 μmol) を添加した。懸濁液を N_2 により5分間発泡させた後、Ruphos Pd G2 (9mg、12 μmol) を添加した。110℃で一晩撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製してカップリング生成物を得て、これをジオキサン (5mL) に溶解し、次いで、ジオキサン中HCl溶液 (4M、2mL) で処理し、黄色懸濁液を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、実施例55 (10mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 484。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.95 (dd, J=1.5, 4.3Hz, 1H), 8.69 (dd, J=1.6, 8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.4, 8.6Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52–4.41 (m, 1H), 4.40–4.19 (m, 4H), 3.97 (br d, J=11.5Hz, 2H), 3.90–3.60 (m, 4H), 3.57–3.44 (m, 2H), 3.41–3.25 (m, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.63 (br s, 3H), 1.46 (br d, J=6.2Hz, 3H)。

【0298】

実施例56

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化171】



【0299】

表題化合物は、実施例32の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わってtert-ブチルN-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、およびEA中の1M HClに代わってTFA/DCM (1:2) を使用して、調製した。実施例56 (6mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 469。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.90 (td, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 8.57 (dd, J=1.5, 8.6Hz, 1H), 8.09 (dd, J=1.0, 7.9Hz, 1H), 7.65–7.54 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 5.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.38–4.23 (m, 4H), 4.20–4.11 (m, 2H), 3.81 (br d, J=12.3Hz, 1H), 3.68–3.34 (m, 5H), 3.19–3.01 (m, 3H), 3.01–2.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40–1.30 (m, 3H)。

【0300】

実施例57

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(5-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

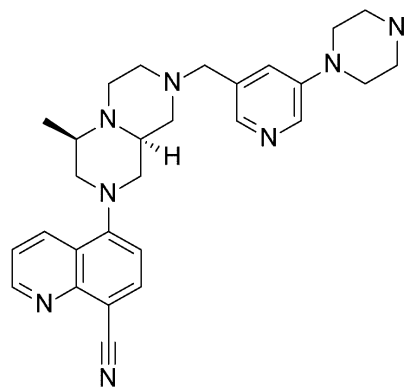
20

30

40

50

【化 1 7 2】



10

【0 3 0 1】

表題化合物を、実施例 3 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C、および化合物 3 a の代わりに 3-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジンを使用して、調製した。実施例 5 7 を黄色泡状物 (20 mg) として得た。LCMS (M+H)⁺: 483, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.15-9.06 (m, 1H), 8.99-8.88 (m, 1H), 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.80-3.53 (m, 11H), 3.51-3.43 (m, 5H), 1.55 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

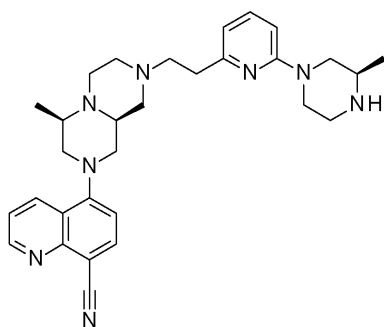
20

【0 3 0 2】

実施例 5 8

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化 1 7 3】

30



【0 3 0 3】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 d の代わりに化合物 21 c、および tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル (2R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート を使用して、調製した。実施例 5 8 を橙色固体として得た (11 mg)。LCMS (M+H)⁺: 511, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.08 (dd, J=1.5, 4.4 Hz, 1H), 8.88-8.78 (m, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (br t, J=7.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=4.3, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 2H), 4.03-3.78 (m, 3H), 3.78-3.

40

50

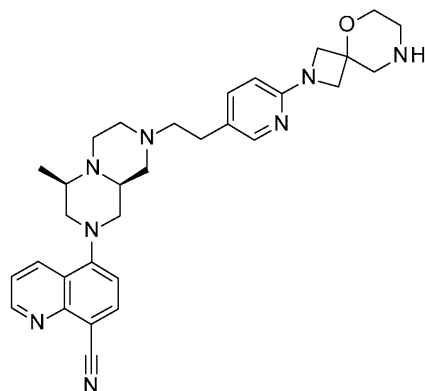
6.3 (m, 5H), 3.62–3.48 (m, 4H), 3.47–3.37 (m, 6H), 3.26–3.17 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0304】

実施例 59

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-(5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)3-ピリジル]エチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化174】



【0305】

表題化合物を、実施例3の調製と同様に、化合物3bの代わりに5-[(4R, 9aS)-8-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物11d)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチル5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレートおよびEA中の1 M HClの代わりに、TFA/DCM(1:2)を使用して、調製した。実施例59を淡黄色固体として得た(36 mg)。LCMS (M+H)⁺: 539, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.99 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.74–3.65 (m, 2H), 3.48–3.37 (m, 3H), 3.14–3.07 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.97 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.90–2.70 (m, 8H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.33 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 2.04 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 1.19 (d, J=5.9 Hz, 3H)。

【0306】

実施例 60

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(2-メチル-6-ピペラジン-1-イル)-3-ピリジル]メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

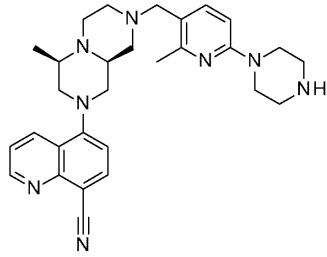
20

30

40

50

【化 1 7 5】

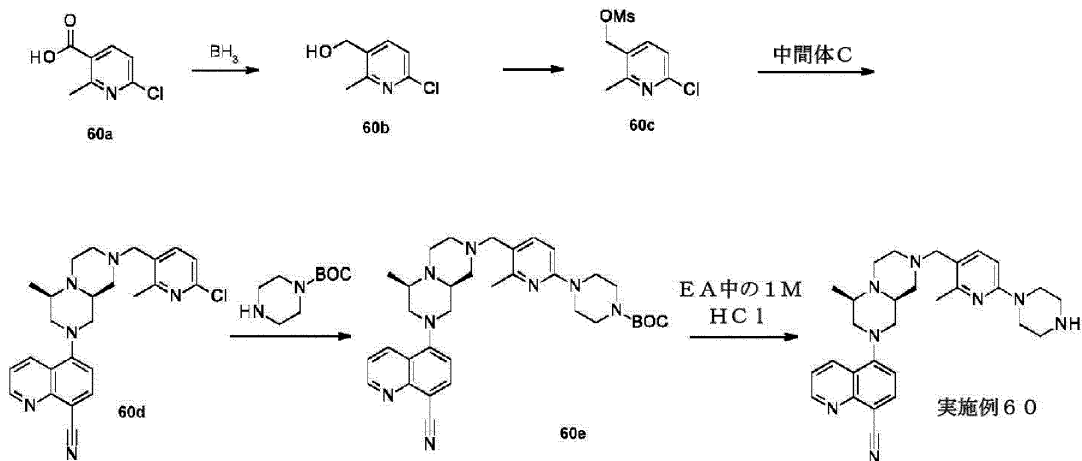


10

【0 3 0 7】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 7 6】



20

【0 3 0 8】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 a の代わりに化合物 60 a を使用して、調製した。実施例 60 を黄色固体として得た (47 mg)。LCMS (M+H)⁺: 497, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.99 (dd, J=1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 8.27-8.13 (m, 2H), 7.75 (dd, J=4.6, 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.37-4.15 (m, 3H), 4.12-4.03 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 4H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 7H), 2.76-2.65 (m, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

30

【0 3 0 9】

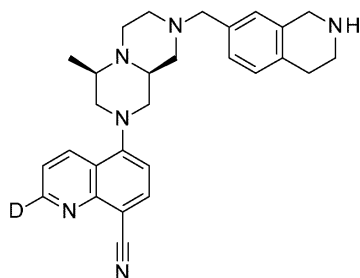
実施例 61

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

40

50

【化 1 7 7】



【0 3 1 0】

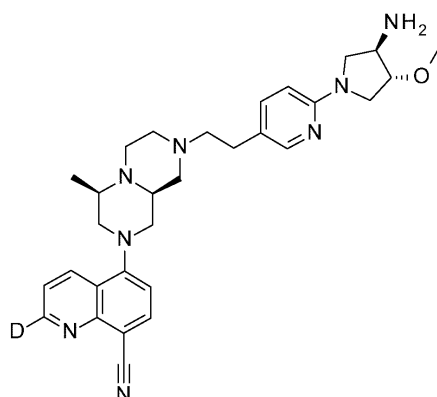
表題化合物を、実施例 1 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 6 1 を橙色固体として得た (165 mg)。LCMS (M+H)⁺: 454, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.68–4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43–4.34 (m, 1H), 4.22 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.95 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 3.91–3.58 (m, 7H), 3.54 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.51–3.41 (m, 2H), 3.18 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0 3 1 1】

実施例 6 2

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化 1 7 8】



【0 3 1 2】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

10

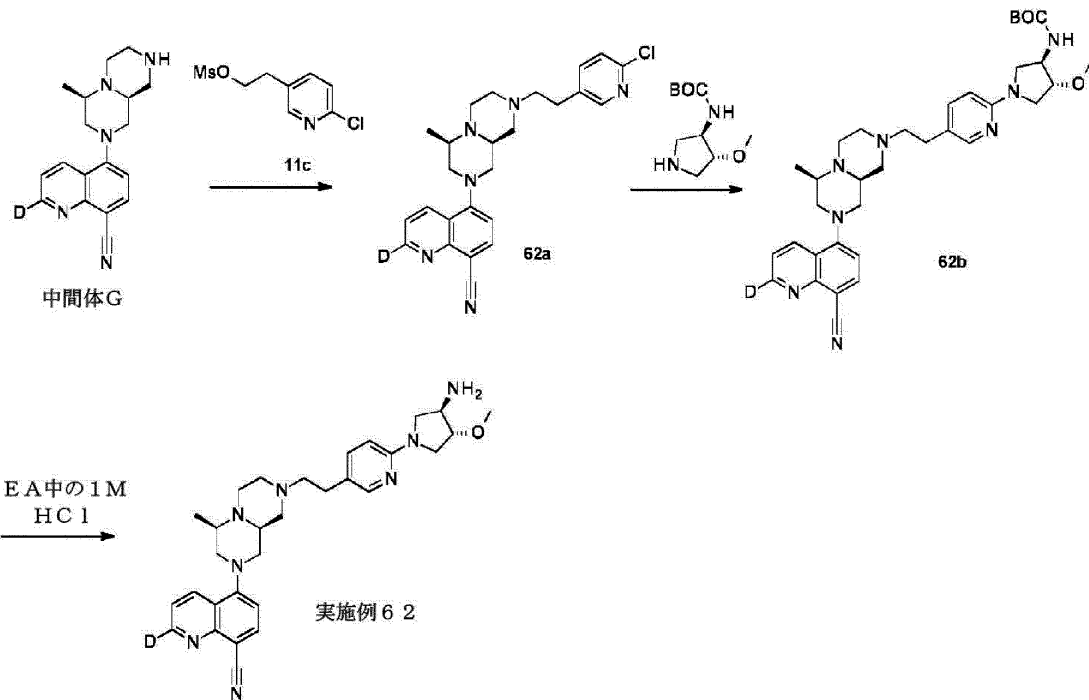
20

30

40

50

【化 1 7 9】



【0 3 1 3】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートおよび、中間体Cの代わりに中間体Gを使用して調製した。実施例 62 を橙色固体として得た (86 mg)。LCMS (M+H)⁺: 528, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.93 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.0, 9.4 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=11.1 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.26 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 5H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.90-3.59 (m, 9H), 3.56-3.44 (m, 5H), 3.25 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0 3 1 4】

実施例 6 3

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

10

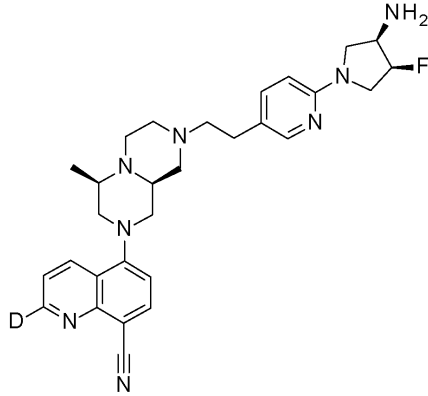
20

30

40

50

【化 1 8 0】



10

【0 3 1 5】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメート、および中間体 C の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 63 を橙色固体として得た (60 mg)。LCMS (M+H)⁺: 516, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.03 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.71 (t, J=2.9 Hz, 0.5H), 5.58 (t, J=3.1 Hz, 0.5H), 4.50 (br t, J=11.2 Hz, 1H), 4.41-4.23 (m, 3H), 4.22-3.98 (m, 5H), 3.96-3.41 (m, 10H), 3.27 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

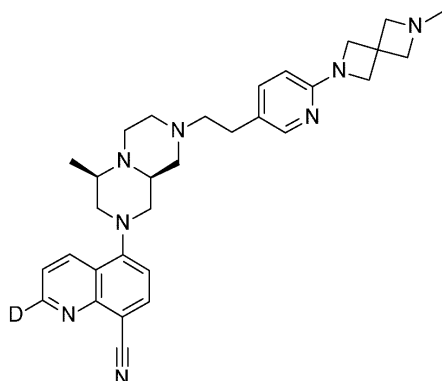
【0 3 1 6】

実施例 64

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[2-[6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル]エチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジユウテリオキノリン-8-カルボニトリル

30

【化 1 8 1】



40

【0 3 1 7】

表題化合物を、実施例 22 の調製と同様に、中間体 11d の代わりに化合物 62a を使用して調製した。実施例 64 を淡黄色固体として得た (70 mg)。LCMS (M+H)⁺: 524, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.52 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=

50

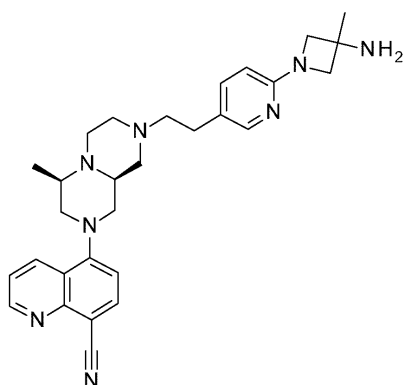
2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.85 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 5H), 1.91 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

【0318】

実施例 65

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化182】



【0319】

表題化合物は、実施例11の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、およびEA中の1 M HClの代わりにTFA/DCM(1:2)を使用して調製した。実施例65を淡黄色固体として得た(40mg)。LCMS(M+H)⁺: 497, ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.99 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.29 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.97 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.88-2.68 (m, 6H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.04 (t, J=10.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

【0320】

実施例 66

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]フェニル]エチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニトリル

10

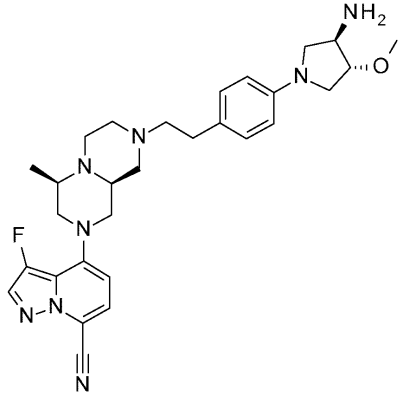
20

30

40

50

【化 1 8 3】

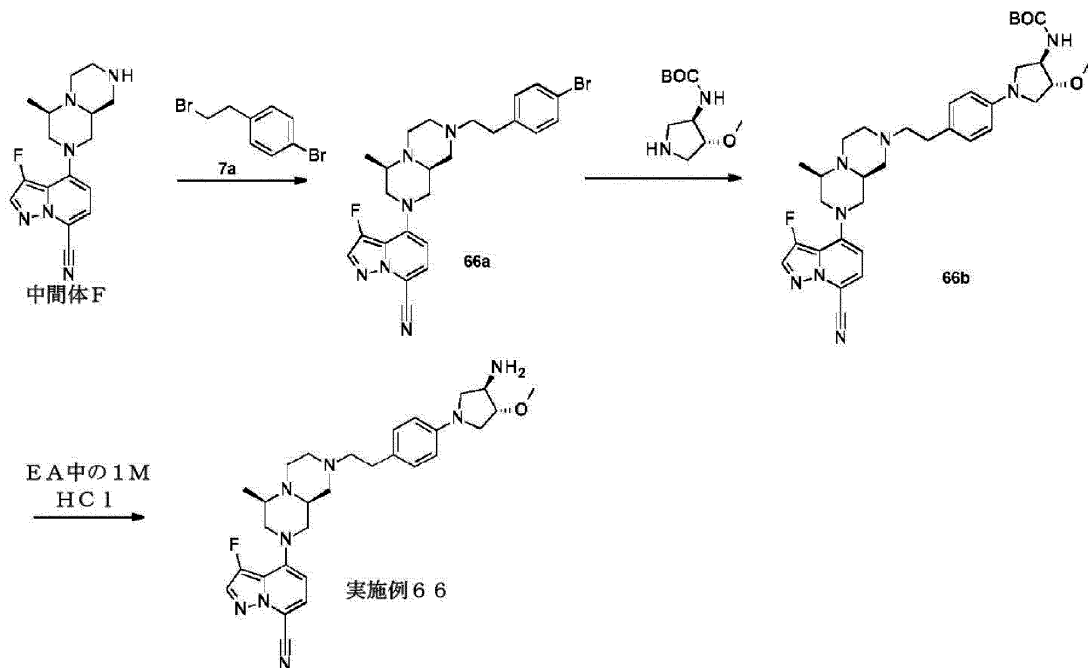


10

【 0 3 2 1】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 1 8 4】



20

30

【 0 3 2 2】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートおよび、化合物 11c の代わりに化合物 7a、中間体 C の代わりに中間体 F を使用して調製した。実施例 66 を黄色固体として得た (55mg)。LCMS (M+H)⁺: 533, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.08 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.68 (dd, J=3.9, 8.3 Hz, 3H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.99 (br d, J=11.6 Hz, 3H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.78-3.54 (m, 5H), 3.52-3.38 (m, 8H), 3.27 (dd, J=3.5, 10.8 Hz, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

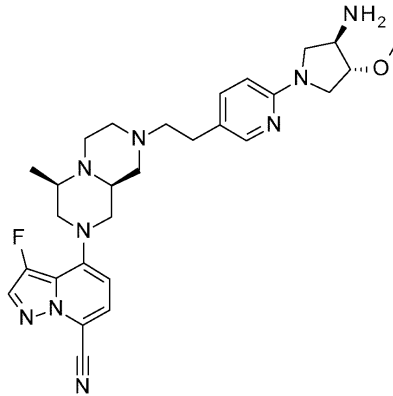
40

【 0 3 2 3】

実施例 67

50

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル
【化185】



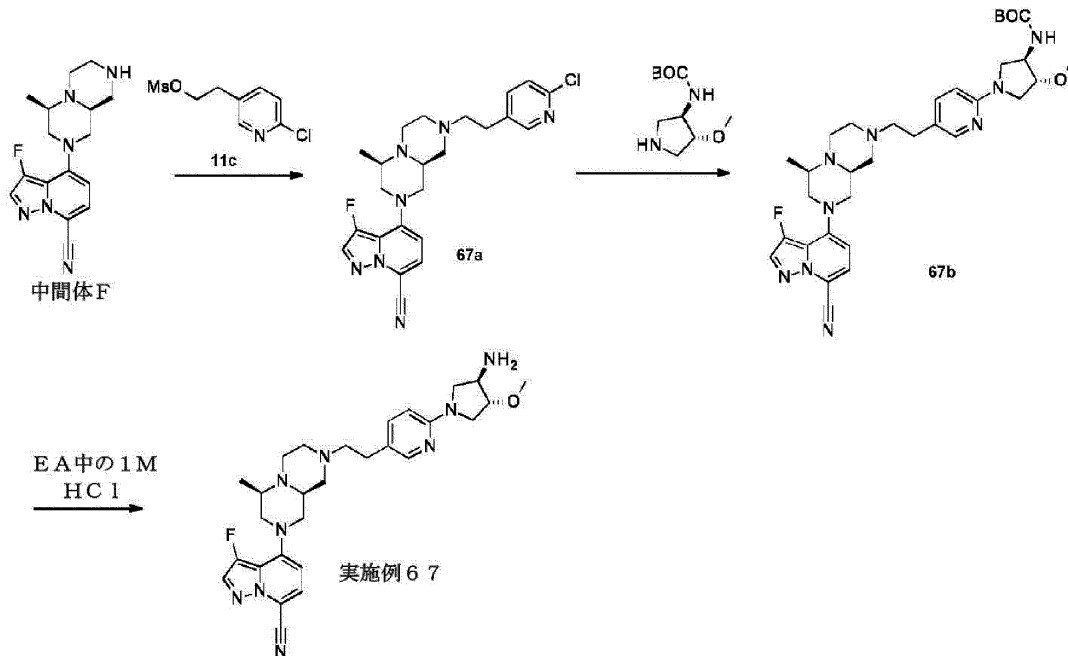
10

【0324】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化186】

20



30

【0325】

表題化合物を、実施例11の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート、および中間体Cの代わりに中間体Fを使用して調製した。実施例67を黄色固体として得た(55mg)。LCMS (M+H)⁺: 534, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.09-8.00 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.89-3.71 (m, 5H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.60-3.34 (m, 9H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

40

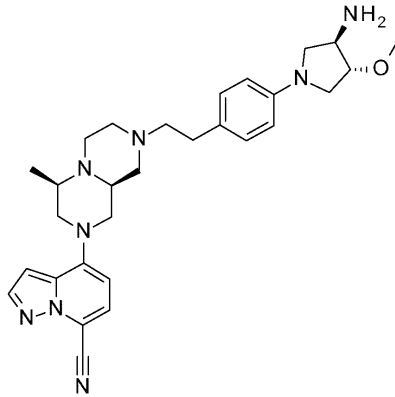
50

【0326】

実施例 68

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[4-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]フェニル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル

【化187】

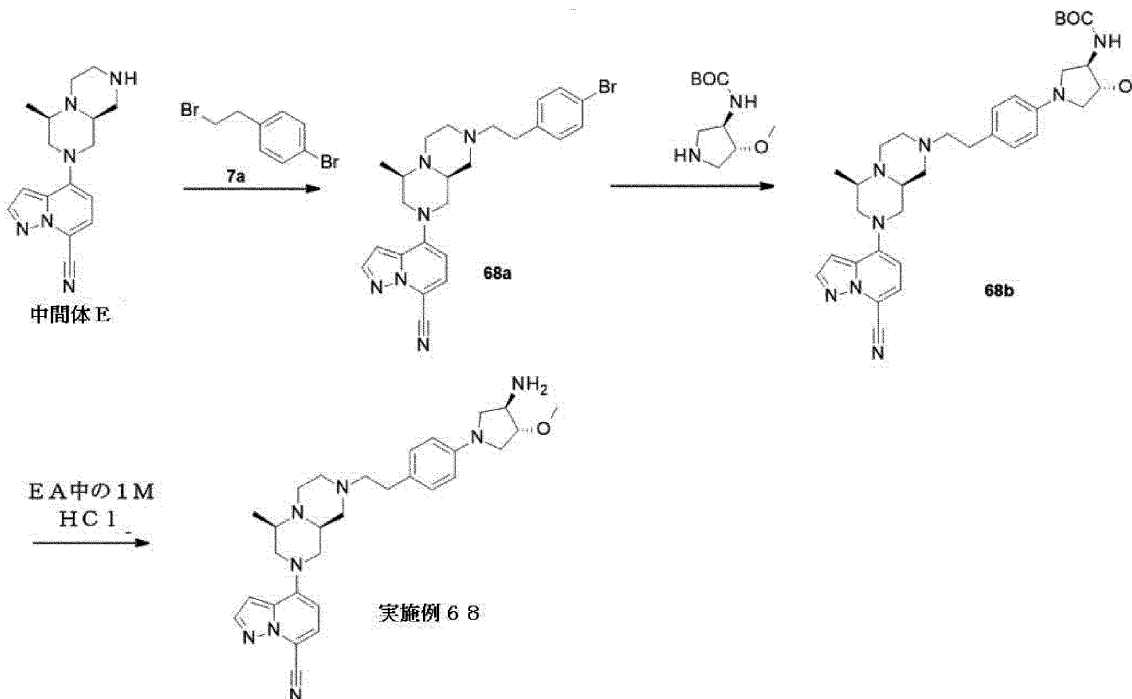


10

【0327】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化188】



20

30

40

【0328】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート、化合物 11c の代わりに化合物 7a、および中間体 C の代わりに中間体 E を使用して調製した。実施例 68 を橙色固体として得た (70 mg)。LCMS (M+H)⁺: 515, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.79

50

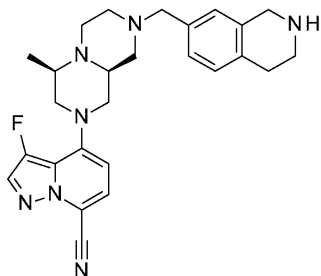
(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.34–3.98 (m, 7H), 3.94–3.76 (m, 4H), 3.70–3.59 (m, 3H), 3.58–3.42 (m, 8H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.17–3.07 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

【0329】

実施例 69

4-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-3-フルオロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボニトリル

【化189】



【0330】

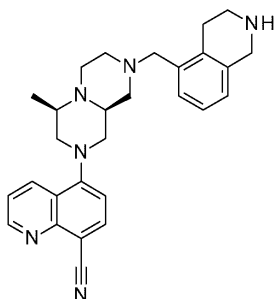
表題化合物を、実施例1の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体Eを使用して調製した。実施例69を橙色固体として得た(8mg)。LCMS ($M+H$)⁺: 460, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.92 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.45–7.34 (m, 3H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.77–3.57 (m, 3H), 3.50–3.37 (m, 5H), 3.15–2.82 (m, 8H), 1.27 (br d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

【0331】

実施例 70

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルメチル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

【化190】



【0332】

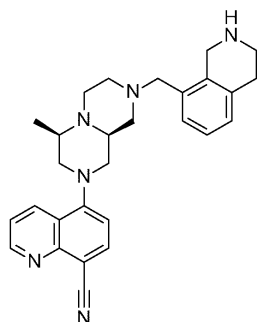
表題化合物を、実施例1の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体C、および化合物1bの代わりにtert-ブチル5-(ブロモメチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(CAS: 2031269-14-2、カタログ番号: PB98143, PharmaBlock)を使用して調製した。実施例70を橙色泡状物として得た(10mg)。LCMS ($M+H$)⁺: 453, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.23–9.13 (m, 1H), 9.11–9.04

(m, 1H), 8.40 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.01–7.91 (m, 1H), 7.75–7.65 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 2H), 4.73–4.52 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.08–3.89 (m, 4H), 3.87–3.50 (m, 9H), 3.47–3.39 (m, 2H), 1.60 (d, J=6.4Hz, 3H)

【0333】

実施例71

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イルメチル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化191】



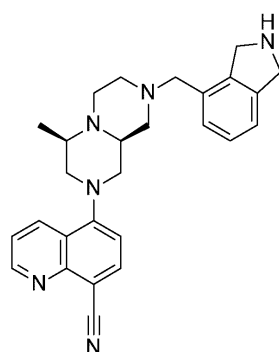
【0334】

表題化合物を、実施例1の調製と同様に、中間体Aの代わりに中間体C、および化合物1bの代わりにtert-ブチル8-(ブロモメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(CAS:2268818-17-1、カタログ番号:PB98142、PharmaBlock)を使用して調製した。実施例71を橙色泡状物として得た(18mg)。LCMS(M+H)⁺:453, ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm:9.13–9.01 (m, 1H), 8.87–8.71 (m, 1H), 8.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.91–7.66 (m, 1H), 7.52–7.27 (m, 4H), 4.79–4.59 (m, 2H), 4.29–3.83 (m, 5H), 3.81–3.34 (m, 11H), 3.19 (br t, J=6.4Hz, 2H), 1.53 (d, J=6.5Hz, 3H)。

【0335】

実施例72

5-[(4R, 9aS)-8-イソインドリン-4-イル-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化192】



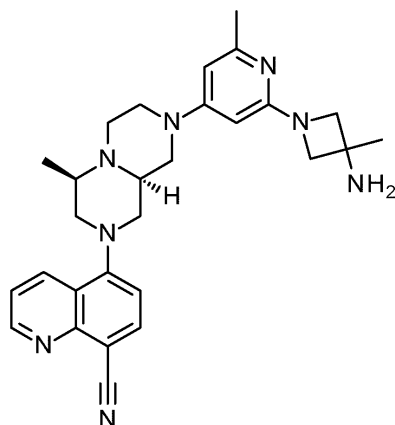
【0336】

表題化合物を、実施例 1 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 C、および化合物 1 b の代わりに *tert*-ブチル 4-(ブロモメチル)イソインドリン-2-カルボキシレート (CAS: 1123176-01-1、カタログ番号: PB98141、PharmaBlock) を使用して調製した。実施例 72 を橙色泡状物として得た (20 mg)。LCMS (M+H)⁺: 439, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.14–9.05 (m, 1H), 8.94–8.81 (m, 1H), 8.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88–7.75 (m, 1H), 7.62 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.98 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.43–4.26 (m, 3H), 4.13 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 1H), 3.82–3.56 (m, 6H), 3.48–3.36 (m, 3H), 1.55 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0337】

実施例 73

5-[(4R, 9aS)-8-[2-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-6-メチル-4-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化193】



【0338】

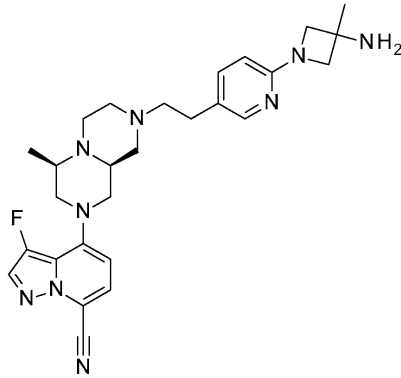
表題化合物を、実施例 32 の調製と同様に、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、4-ブromo-2-フルオロピリジンの代わりに 4-ブromo-2-フルオロ-6-メチルピリジン、および EA 中の 1 M HCl の代わりに TFA/DCM (1:2) を使用して調製した。実施例 73 (35 mg) を黄色泡状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 483. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.88 (d, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.81 (br d, J=11.7 Hz, 1H), 3.77–3.69 (m, 3H), 3.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.46–3.38 (m, 1H), 3.37–3.25 (m, 2H), 2.89–2.61 (m, 5H), 2.51 (s, 1H), 2.18 (s, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.1 Hz, 3H)。

【0339】

実施例 74

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサ

ヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -3-フルオロ-ピラゾロ
[1, 5-a] ピリジン-7-カルボニトリル
【化194】



10

【0340】

表題化合物を、実施例11の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わってtert-ブチルN-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、中間体Cに代わって中間体F、およびEA中の1 M HClに代わってTFA/DCM (1:2) を使用して調製した。実施例74を淡黄色固体として得た (14 mg)。
LCMS (M+H)⁺: 504, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.88 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.95 (br dd, J=1.7, 11.0 Hz, 1H), 2.84 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 4H), 2.56-2.37 (m, 4H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.91 (t, J=10.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

20

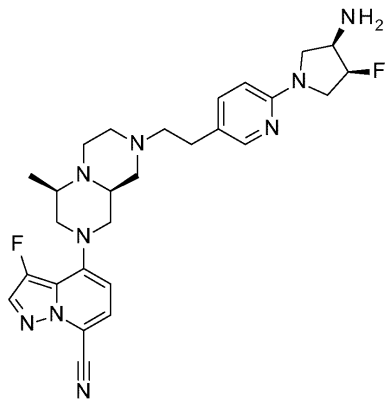
30

【0341】

実施例75

4-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -3-フルオロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルボニトリル

【化195】



40

【0342】

50

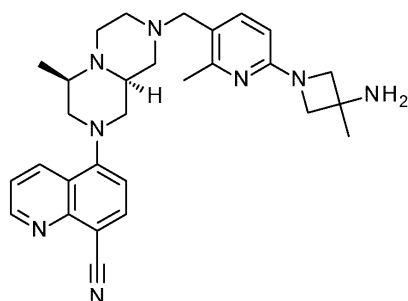
表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、および中間体 C の代わりに中間体 F を使用して調製した。実施例 74 を淡黄色固体として得た (21 mg)。LCMS (M+H)⁺: 522, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.00 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.22-5.16 (m, 0.5H), 5.05 (t, J=3.1 Hz, 0.5H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 3H), 3.27 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.18 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.97 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.84-2.69 (m, 4H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.40-2.18 (m, 2H), 2.03 (t, J=10.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

【0343】

実施例 76

5-[(4R, 9aS)-8-[[6-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

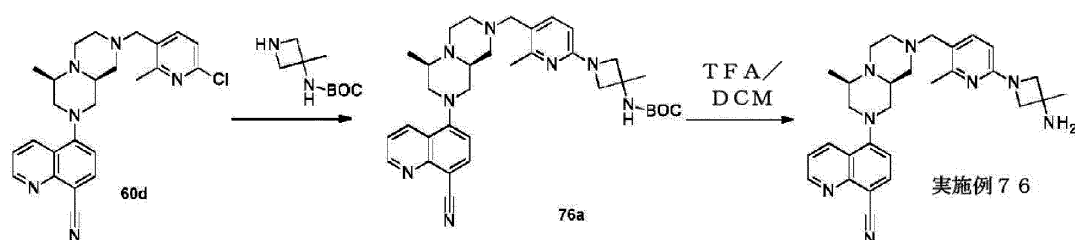
【化196】



【0344】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化197】



【0345】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、化合物 11d の代わりに化合物 60d、および EA 中の 1 M HCl の代わりに TFA/DCM (1:2) を使用して調製した。実施例 76 を淡黄色固体として得た (25 mg)。LCMS (M+H)⁺: 497, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.02 (dd, J=1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J

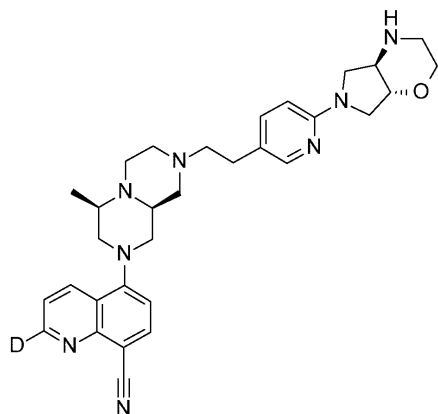
= 1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.83-3.58 (m, 6H), 3.28-3.06 (m, 5H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0346】

実施例 77

5-[(4R, 9aS) -8-[2-[6-[(4aR, 7aR) -3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル]-3-ピリジル] エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化198】



【0347】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル (4aR, 7aR) -3, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート (CAS: 1932337-68-2、カタログ: PBXA8123、販売元: Pharmablock)、および中間体 C の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 77 を淡黄色固体として得た (44 mg)。LCMS (M+H)⁺: 540, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 2.4, 11.9 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 3H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.88-2.67 (m, 6H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0348】

実施例 78

5-[(4R, 9aS) -4-メチル-8-[(6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル) メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

10

20

30

40

50

C[C@H]1CN(CCN1C2=CC=C3C(=CC=C3N=C2C#N)C#N)CN(CCN3C=CC=CC=C3N4CCNCC4)CC5=CC=CC=C5N=C6C=CC=CC=C6

10

【 0 3 4 9 】

実施例 78 を、実施例 3 の調製と同様に、中間体 A の代わりに中間体 G、および化合物 3a の代わりに 2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジンを使用して調製した。実施例 78 を淡黄色固体として得た (15 mg)。LCMS (M+H)⁺: 484, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.58-3.45 (m, 6H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 5H), 2.88-2.64 (m, 5H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.00 (br t, J=10.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

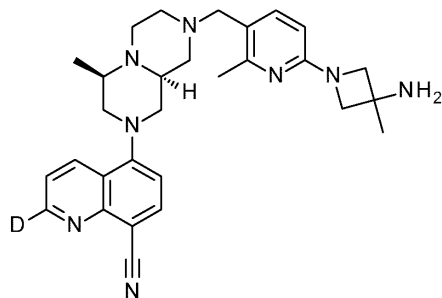
20

【 0 3 5 0 】

实施例 79

5-[(4R, 9aS) -8- [[6-(3-アミノ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-3-ピリジル] メチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化 2 0 0】



30

【 0 3 5 1 】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート、中間体 C の代わりに中間体 G、および EA 中の 1 M HCl の代わりに TFA/DCM (1:2) を使用して調製した。実施例 79 を淡黄色固体として得た (27 mg)。LCMS (M+H)⁺: 498, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.92 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 2.88-2.69 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.17 (d,

40

50

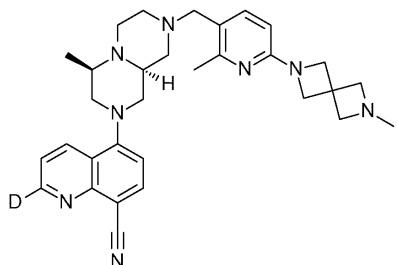
$J = 6.1 \text{ Hz}$, 3 H)。

【0352】

実施例 80

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[[2-メチル-6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル]メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化201】

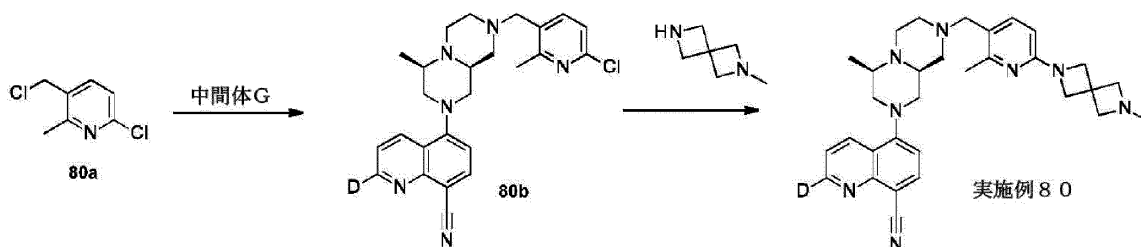


10

【0353】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化202】



20

【0354】

ステップ1：5-[(4R, 9aS)-8-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル(化合物80b)の調製

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジンを2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル(中間体G、500mg、1.6mmol)、6-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチルピリジン(428mg、2.4mmol)および K_2CO_3 (672mg、4.9mmol)のMeCN(10mL)中の混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルによって精製して、化合物80bを淡黄色固体、500mgとして得た。LCMS(M+H)⁺: 448。

30

40

【0355】

ステップ2：5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[[2-メチル-6-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-ピリジル]メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル(実施例80)の調製

5-[(4R, 9aS)-8-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル(化合物80b、80mg、179μmol)、2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプ

50

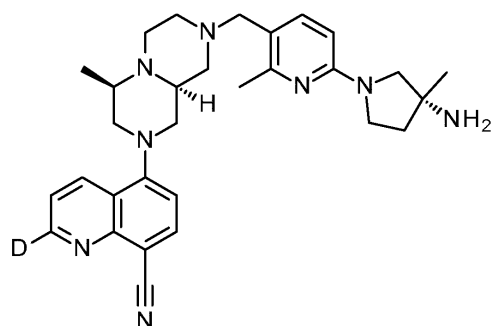
タン (30 mg, 268 μmol), Cs_2CO_3 (116 mg, 357 μmol) およ
 び Ruphos Pd G2 (13.9 mg, 17.9 μmol) のジオキサン (5 mL)
 中の混合物を 120°C で 16 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を HPLC 調
 製により精製して、実施例 80 を淡黄色粉末、30 mg として得た。LCMS ($\text{M} + \text{H}$)
 $^+$: 524, ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm: 8.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.46–3.38 (m, 3H), 3.31–3.22 (m, 2H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.84–2.68 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32–2.23 (m, 2H), 2.05–1.93 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

【0356】

実施例 81

5-[(4R, 9aS)-8-[[6-[(3R)-3-アミノ-3-メチルピロリ
 ジン-1-イル]-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7,
 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-
 ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

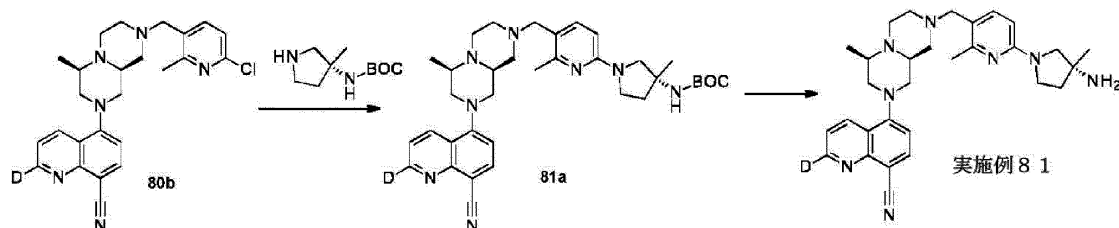
【化203】



【0357】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化204】



【0358】

5-[(4R, 9aS)-8-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-
 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]
]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル (化合物 8
 0 b, 80 mg, 179 μmol)、tert-ブチル (R)- (3-メチルピロリジ
 ン-3-イル) カルバメート (53.6 mg, 268 μmol)、 Cs_2CO_3 (116
 mg, 357 μmol) および Ruphos Pd G2 (14 mg, 18 μmol) のジ
 オキサン (5 mL) 中の混合物を 120°C で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を
 HPLC 調製により精製して、化合物 81 a (40 mg) を淡黄色固体として得た。化合
 物 81 a (40 mg, 65.4 μmol) を EA 中 1 M HCl (3 mL) で処理し、室

温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、実施例81(32mg)を橙色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 512, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.90 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.40-4.22 (m, 3H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 4H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.51-3.35 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.5Hz, 3H)。

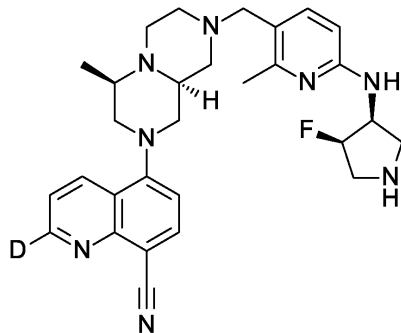
10

【0359】

実施例82

5-[(4R, 9aS) -8-[[6-[[(3S, 4R) -4-フルオロピロリジン-3-イル] アミノ] -2-メチル-3-ピリジル] メチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化205】



20

【0360】

表題化合物を、実施例81の調製と同様に、tert-ブチル(R)-(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレートを使用して調製した。実施例82を橙色固体、32mgとして得た。LCMS (M+H)⁺: 516, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.57 (t, J=2.9Hz, 0.5H), 5.44 (t, J=2.9Hz, 0.5H), 5.19-5.01 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 3H), 4.13 (br d, J=11.9Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.82-3.60 (m, 5H), 3.58-3.37 (m, 5H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.4Hz, 3H)。

30

40

【0361】

実施例83

5-[(4R, 9aS) -4-メチル-8-[[2-メチル-6-(9-オキサ-3, 7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) -3-イル) -3-ピリジル] メチル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

50

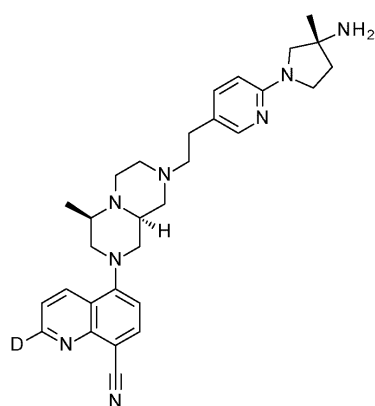
CN1CC[C@H]2C[C@@H](C1)N(C2)C3CC[C@H](C3)N4C[C@@H](C4)C5=C(C)C=CC=C5C6C=CC(=C7C(=C6)N(C)C8C=CC(=C7)C#N8)N9C=CC(=C9)C=C10C(=C(C=C10)N)C

【 0 3 6 2 】

20

实施例 84

【化 2 0 7】



30

50

d, $J=13.3\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (br t, $J=10.9\text{ Hz}$, 2H), 3.98–3.83 (m, 4H), 3.81–3.71 (m, 4H), 3.69–3.54 (m, 4H), 3.54–3.38 (m, 2H), 3.27–3.17 (m, 2H), 2.55–2.38 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H)。

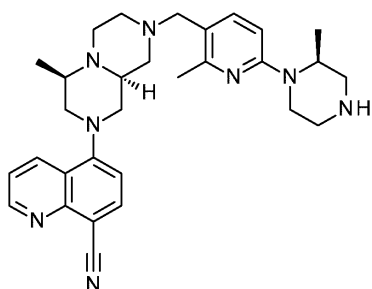
【0365】

実施例 85

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(2-メチル-6-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-3-ピリジル)メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

【化208】



20

【0366】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに tert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、および化合物 11d の代わりに化合物 60d を使用して調製した。実施例 85 を淡黄色固体、5mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 511, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.01–8.94 (m, 1H), 8.69–8.56 (m, 1H), 8.14 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.71–7.59 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 4.45 (br d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.99–3.88 (m, 1H), 3.55–3.38 (m, 5H), 3.32–3.21 (m, 1H), 3.12–2.86 (m, 6H), 2.85–2.67 (m, 7H), 2.37–2.23 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.20–1.13 (m, 6H)。

30

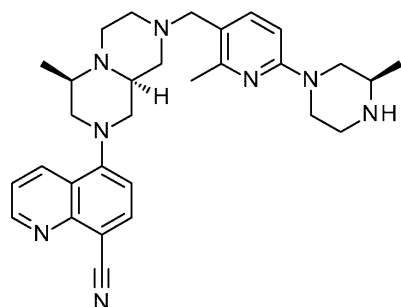
【0367】

実施例 86

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(2-メチル-6-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-3-ピリジル)メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

40

【化 2 0 9】



10

【 0 3 6 8】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート、および化合物 11d の代わりに化合物 60d を使用して調製した。実施例 86 を淡黄色固体、15 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 511, ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 9.02–8.91 (m, 1H), 8.67–8.54 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68–7.56 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.23–4.04 (m, 2H), 3.54–3.36 (m, 3H), 3.32–3.21 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.98–2.66 (m, 9H), 2.51–2.38 (m, 4H), 2.37–2.20 (m, 2H), 2.00 (t, J=10.2 Hz, 1H), 1.18–1.15 (m, 6H)。

20

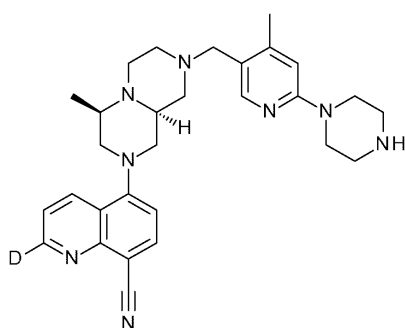
【 0 3 6 9】

実施例 87

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-3-ピリジル)メチル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル；

30

【化 2 1 0】



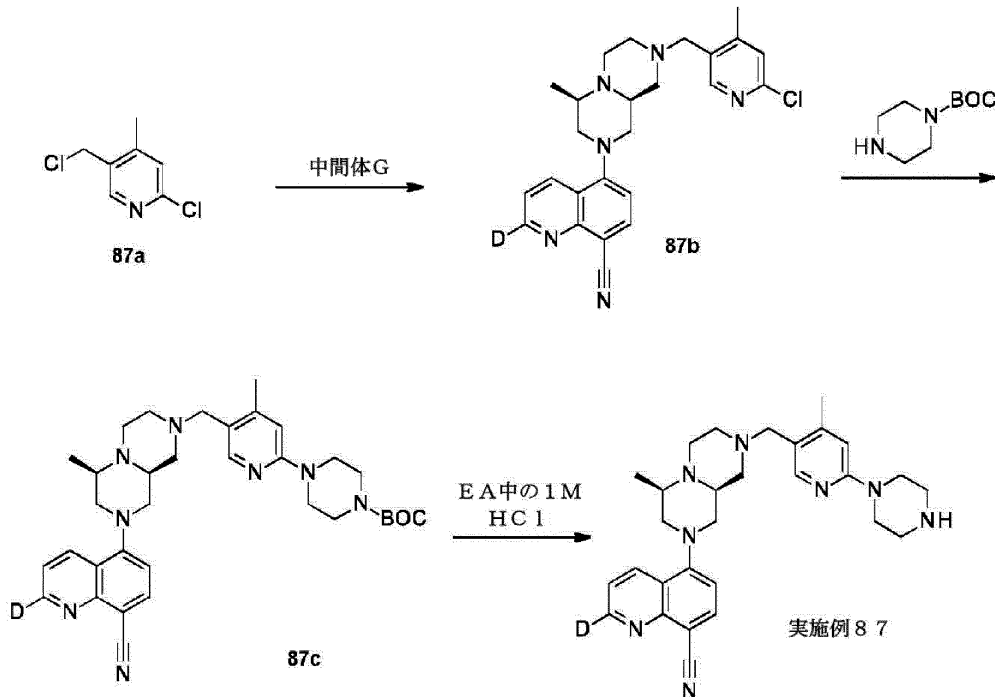
40

【 0 3 7 0】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

50

【化 2 1 1】



10

20

【0 3 7 1】

表題化合物を、実施例 11 の調製と同様に、化合物 11 c の代わりに化合物 87 a、および中間体 C の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 87 を橙色固体、27 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 498, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.31–4.09 (m, 4H), 4.08–4.02 (m, 4H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.77 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 3.67 (br d, J=9.7 Hz, 2H), 3.59–3.36 (m, 8H), 3.22–3.09 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.56 (J=6.5 Hz, 3H)。

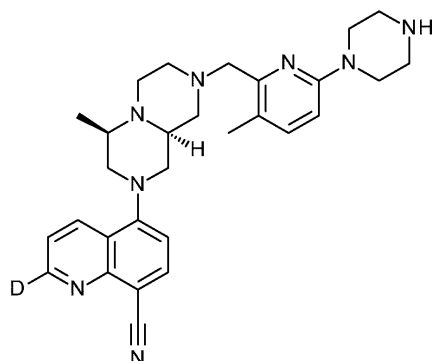
30

【0 3 7 2】

実施例 88

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-8-[(3-メチル-6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)メチル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ピリジン-2-イル]-2-ピリジン-2-イル]-2-ピリジン-2-イル]-8-カルボニトリル

【化 2 1 2】



40

50

【0373】

表題化合物を、実施例11の調製と同様に、化合物11cの代わりに6-クロロ-2-(クロロメチル)-3-メチル-ピリジン、および中間体Cの代わりに中間体Gを使用して調製した。実施例88を橙色固体、16mgとして得た。LCMS (M+H)⁺: 498, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.53 (d, J=2.1Hz, 2H), 4.17 (br d, J=12.5Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 5H), 3.89-3.67 (m, 5H), 3.59-3.39 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.5Hz, 3H)。

10

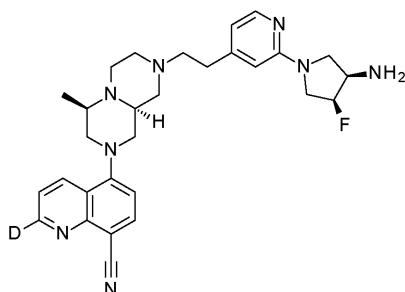
【0374】

実施例89

5-[(4R, 9aS) -8-[2-[2-[(3R, 4S) -3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イル] -4-ピリジル] エチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化213】

20



【0375】

30

表題化合物を、実施例11の調製と同様に、化合物11aの代わりに2-(2-クロロ-4-ピリジル) 酢酸、中間体Cの代わりに中間体G、およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートにtert-ブチルN-[(3R, 4S) -4-フルオロピロリジン-3-イル] カルバメートを使用して調製した。実施例89を、橙色固体、60mgとして得た。LCMS (M+H)⁺: 516, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 5.71 (br s, 0.5H), 5.58 (t, J=3.1Hz, 0.5H), 4.45 (br t, J=11.2Hz, 1H), 4.39-4.16 (m, 4H), 4.15-4.04 (m, 3H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 8H), 3.57-3.37 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.4Hz, 3H)。

40

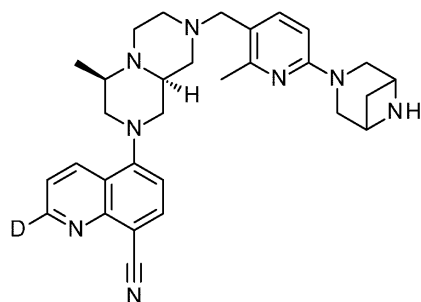
【0376】

実施例90

5-[(4R, 9aS) -8-[[6-(3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) -2-メチル-3-ピリジル] メチル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

50

【化 2 1 4】



10

【0 3 7 7】

表題化合物を、実施例 81 の調製と同様に、tert-ブチル (R) - (3-メチルピロリジン-3-イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート、および EA 中の 1 M HCl の代わりに TFA / DCM (1 : 2) を使用して調製した。実施例 90 を淡色固体、15 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 510, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8. 63 (d, J = 8. 6 Hz, 1H), 8. 17 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 83 (d, J = 8. 9 Hz, 1H), 7. 65 (d, J = 8. 6 Hz, 1H), 7. 32 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 6. 85 (d, J = 8. 8 Hz, 1H), 4. 59 (d, J = 6. 2 Hz, 2H), 4. 20-4. 02 (m, 4H), 3. 95 (br s, 2H), 3. 83-3. 73 (m, 1H), 3. 66-3. 50 (m, 3H), 3. 48-3. 33 (m, 3H), 3. 17-2. 97 (m, 3H), 2. 96-2. 83 (m, 2H), 2. 70-2. 57 (m, 4H), 2. 01-1. 94 (m, 1H), 1. 36 (d, J = 6. 4 Hz, 3H)。

20

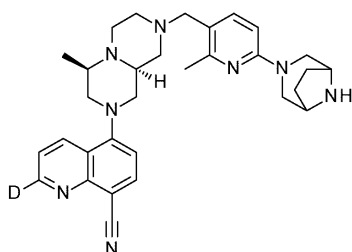
【0 3 7 8】

実施例 91

5-[(4R, 9aS)-8-[[6-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 2 1 5】



40

【0 3 7 9】

表題化合物を、実施例 81 の調製と同様に、tert-ブチル (R) - (3-メチルピロリジン-3-イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを使用して調製した。実施例 91 を、橙色固体、15 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 524, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8. 80 (d, J = 8. 6 Hz, 1H), 8. 26 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 8. 17 (d, J = 9. 2 Hz, 1H), 7. 77 (d, J = 8. 6 Hz, 1H), 7. 43 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 26 (d, J = 9. 0 Hz, 1H), 4. 38-4. 25 (m, 4H), 4. 17-3. 93 (m, 4H)

50

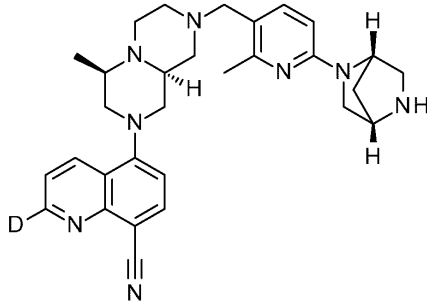
), 3.91–3.79 (m, 1H), 3.76–3.61 (m, 4H), 3.56–3.34 (m, 4H), 3.29–3.08 (m, 2H), 3.01–2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.28–2.09 (m, 4H), 1.53 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0380】

実施例 9 2

5-[(4R, 9aS)-8-[[6-[(1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化216】



【0381】

表題化合物を、実施例 8 1 の調製と同様に、tert-ブチル (R)-(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメートの代わりに tert-ブチル (1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートを使用して調製した。実施例 9 2 を淡褐色固体、15 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 510, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.39–4.08 (m, 4H), 4.04–3.86 (m, 3H), 3.82–3.60 (m, 5H), 3.58–3.36 (m, 5H), 3.30–3.15 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.31–2.21 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0382】

実施例 9 3

4-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-(3-メチル-5-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2-オン

10

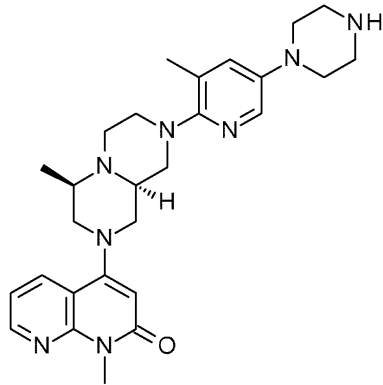
20

30

40

50

【化 2 1 7】

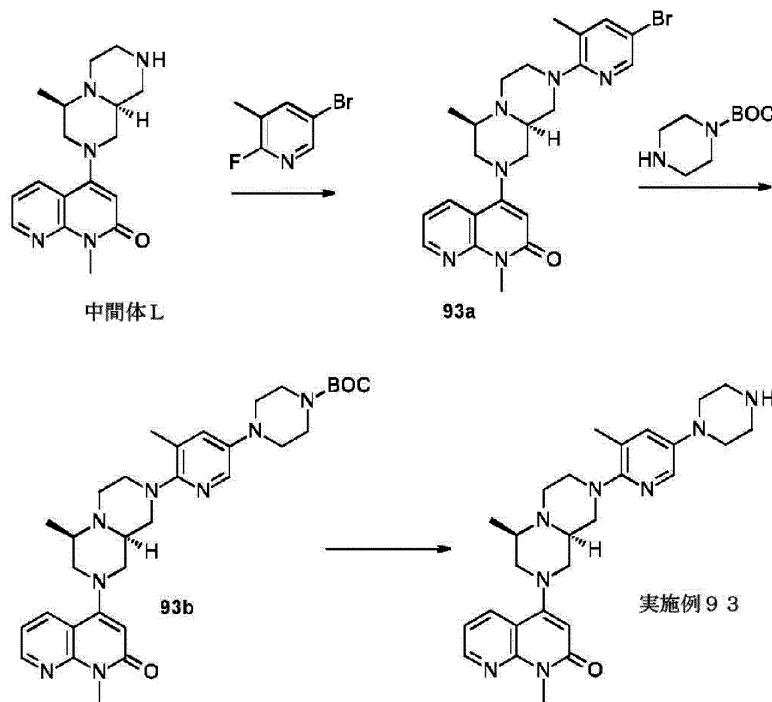


10

【 0 3 8 3】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 2 1 8】



20

30

【 0 3 8 4】

ステップ 1：4-[(4R, 9aR)-8-(5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン (化合物 93a) の調製

40

4-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン (中間体 L, 150mg、479 μmol)、5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルピリジン (136mg、718 μmol) および DIPEA (309mg、2.39 mmol) の NMP (5mL) 中の混合物を 180℃で 16 時間攪拌した。次いで、反応物を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製して、化合物 93a を淡褐色泡状物、100mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 483。

【 0 3 8 5】

50

ステップ2: *tert*-ブチル 4-[6-[(4*R*, 9*aR*)-4-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-8-イル]-5-メチル-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 93*b*) の調製

4-[[(4*R*, 9*aR*)-8-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン (化合物 93*a*, 100 mg, 207 μ mol)、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (57.8 mg, 310 μ mol)、Cs₂CO₃ (135 mg, 414 μ mol) および Ruphos Pd G2 (16.1 mg, 20.7 μ mol) のジオキサン (5 mL) 中の混合物を 115°C で 16 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を HPLC により精製して、化合物 93*b* を淡黄色固体、30 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 589。

【0386】

ステップ3: 4-[[(4*R*, 9*aR*)-4-メチル-8-(3-メチル-5-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン (実施例 93) の調製

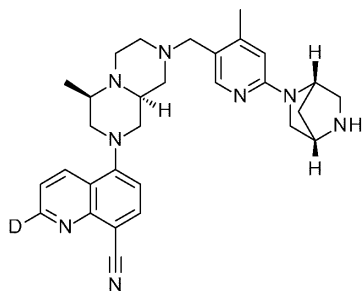
tert-ブチル 4-[6-[(4*R*, 9*aR*)-4-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-8-イル]-5-メチル-3-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 93*b*, 15 mg, 25.5 μ mol) の EA (2 mL) 中 1 M HCl 中の混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、反応物を濃縮して、実施例 93 を黄色固体、14 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 489, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm: 8.74-8.66 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 8.14 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.08 (br d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 3H), 3.87-3.77 (m, 6H), 3.69-3.59 (m, 5H), 3.56-3.41 (m, 5H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

【0387】

実施例 94

5-[(4*R*, 9*aS*)-8-[[6-[(1*S*, 4*S*)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化219】



【0388】

表題化合物を、実施例 81 の調製と同様に、*tert*-ブチル (R)-(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメートの代わりに *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート、および化合物 80*b*

の代わりに化合物 87b を使用して調製した。実施例 94 を、橙色固体、33mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 510, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.27-4.02 (m, 4H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.54-3.36 (m, 5H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.5Hz, 3H)。

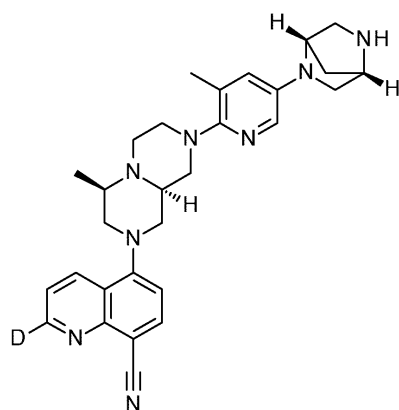
10

【0389】

実施例 95

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化220】



20

【0390】

表題化合物を、実施例 93 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル(1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート、および中間体 L の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 95 を暗褐色固体、8mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 496, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 4.07 (br d, J=12.3Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 6H), 3.63-3.35 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13 (br d, J=11.5Hz, 1H), 1.57 (d, J=6.5Hz, 3H)。

30

40

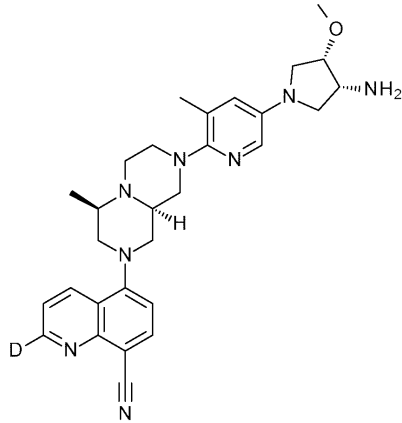
【0391】

実施例 96

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジンを-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

50

【化 2 2 1】



10

【0 3 9 2】

表題化合物を、実施例 9 3 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル N-[(3R, 4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート、および中間体 L の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 9 6 を暗褐色固体、14 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 514, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 6H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 7H), 2.53 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

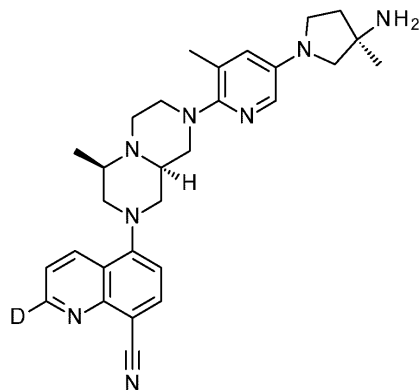
【0 3 9 3】

実施例 9 7

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(3R)-3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

30

【化 2 2 2】



40

【0 3 9 4】

表題化合物を、実施例 9 3 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わって tert-ブチル (R)-(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート、および中間体 L の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 9 7 を淡褐色固体、5 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 498, ¹H NMR (400 MHz

50

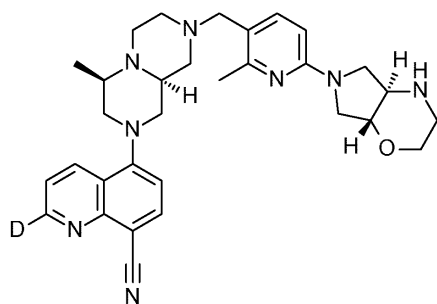
, METHANOL- d_4) δ ppm 8.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.28–4.16 (m, 1H), 4.12–4.04 (m, 1H), 4.02–3.92 (m, 1H), 3.83–3.69 (m, 6H), 3.67–3.36 (m, 7H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.65–1.51 (m, 6H)。

【0395】

実施例 98

5-[(4R, 9aS) -8-[[6-[(4aR, 7aR) -3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6-イル]-2-メチル-3-ピリジル] メチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化223】



【0396】

表題化合物を、実施例 81 の調製と同様に、tert-ブチル (R) - (3-メチルピロリジン-3-イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル (4aR, 7aR) -3, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート (CAS: 1932337-68-2、カタログ: PBXA8123, 販売元: Pharmablock) を使用して調製した。実施例 98 を淡黄色固体、30mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 540, ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm: 8.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.84–3.69 (m, 3H), 3.68–3.55 (m, 1H), 3.49–3.36 (m, 3H), 3.28–3.06 (m, 4H), 3.05–2.88 (m, 4H), 2.85–2.67 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.35–2.20 (m, 2H), 1.97 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

【0397】

実施例 99

5-[(4R, 9aR) -8-[5-[(3R, 4R) -3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

10

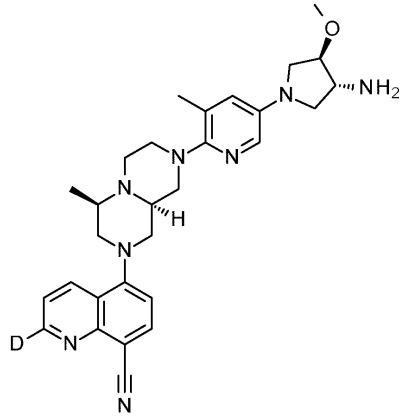
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

【0 3 9 8】

表題化合物を、実施例 93 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート、および中間体 L の代わりに中間体 G を使用して調製した。実施例 99 を橙色固体、5 mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 514, ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.54 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 6H), 3.61-3.35 (m, 9H), 2.53 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

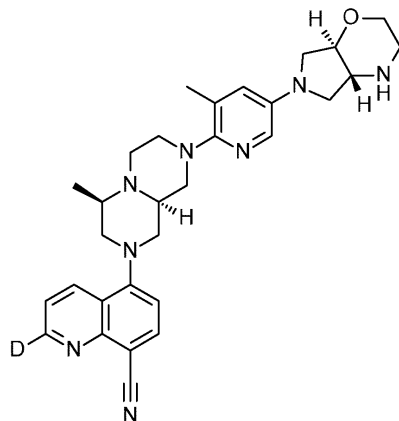
【0 3 9 9】

実施例 100

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

30

【化 2 2 5】



40

【0 4 0 0】

表題化合物を、実施例 93 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、tert-ブチル (4aR, 7aR)-3, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-4-カルボキシレート (CAS: 1932337-68-2、カタログ: PBXA8123、販売元: P

50

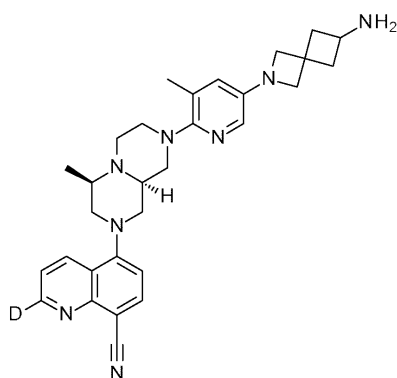
harmablock)、および中間体Lの代わりに中間体Gを使用して調製した。実施例100を橙色固体、5mgとして得た。LCMS (M+H)⁺: 526, ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.32-4.11 (m, 3H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.90-3.60 (m, 8H), 3.58-3.35 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.5Hz, 3H)。

【0401】

実施例101

5-[(4R, 9aR)-8-[5-(6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-2-ピリジル]4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化226】



【0402】

表題化合物を、実施例93の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート代わりにtert-ブチルN-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)カルバメート、中間体Lの代わりに中間体G、およびEA中1M HClの代わりにTFA/DCM(1:2)を使用して調製した。実施例101を淡黄色固体、30mgとして得た。LCMS (M+H)⁺: 510, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 3H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 5H), 1.53 (d, J=6.5Hz, 3H)。

【0403】

実施例102

5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

10

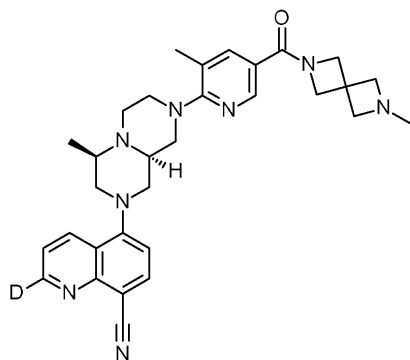
20

30

40

50

【化 2 2 7】

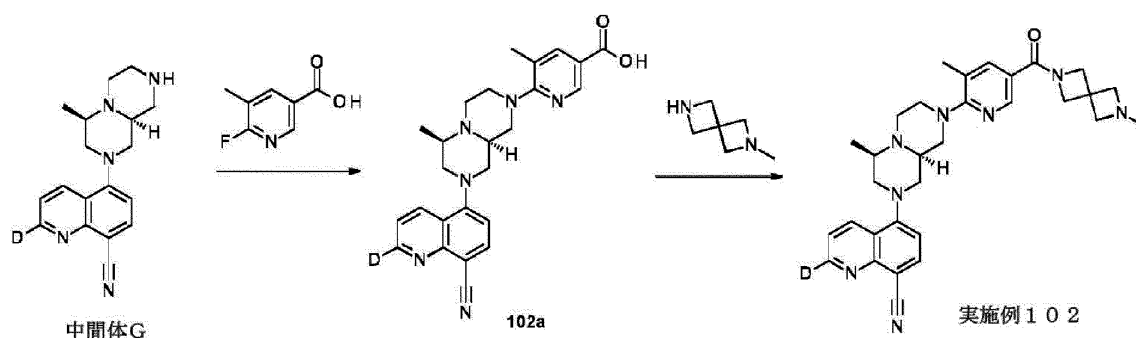


10

【0 4 0 4】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化 2 2 8】



20

【0 4 0 5】

ステップ 1：6-[(4R, 9aR)-2-(8-シアノ-2-ジュウテリオ-5-キノリル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-8-イル]-5-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(化合物 102a)の調製

30

5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル(中間体 G、100mg、324 μmol)、6-フルオロ-5-メチルニコチン酸(101mg、648 μmol)および DIPEA(210mg、1.62 mol)の DMSO(5mL)中の混合物を 120℃で 16 時間攪拌し、次いで、反応物をフラッシュ調製(水中 TFA、MeCN)によって精製して、化合物 102a を淡黄色固体、100mg として得た。LCMS (M+H)⁺: 444。

【0 4 0 6】

ステップ 2：5-[(4R, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル(実施例 102)の調製

40

6-[(4R, 9aR)-2-(8-シアノ-2-ジュウテリオ-5-キノリル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジニン-8-イル]-5-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(化合物 102a、100mg、225 μmol)、2-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン(50.6mg、451 μmol)、HATU(103mg、271 μmol)および DIPEA(87.4mg、676 μmol)の DMF(5mL)中の混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、反応物を EA で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣を HPLC 調製により精製して、実施例 102 を淡黄色固体、45mg とし

50

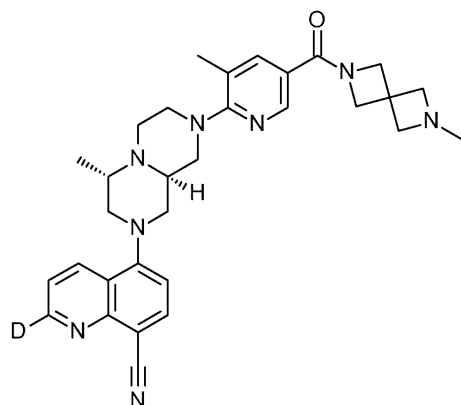
て得た。LCMS (M+H)⁺: 538, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.58 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 6H), 3.35 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.94-2.74 (m, 5H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

【0407】

実施例103

5-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化229】



【0408】

表題化合物を、実施例102の調製と同様に、中間体Gの代わりに中間体Kを用いて調製した。実施例103を淡黄色固体として得た、

35mg. LCMS (M+H)⁺: 538, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.44-3.32 (m, 5H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0409】

実施例105

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[(3R)-3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-イル]-4-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル

10

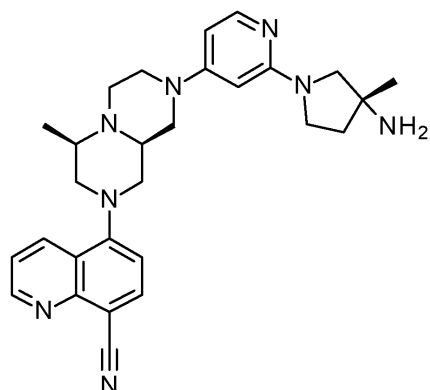
20

30

40

50

【化 2 3 0】



10

【0 4 1 0】

表題化合物を、実施例 3 2 の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わってtert-ブチルN-[(3R)-3-メチルピロリジン-3-イル]カルバメートを使用して調製した。実施例 1 0 5 (20mg) を橙色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 483。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.06 (dd, J=1.6, 4.3Hz, 1H), 8.77 (dd, J=1.7, 8.6Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (dd, J=2.2, 7.6Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.68-4.52 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 4H), 3.82-3.64 (m, 4H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.5Hz, 3H)。

20

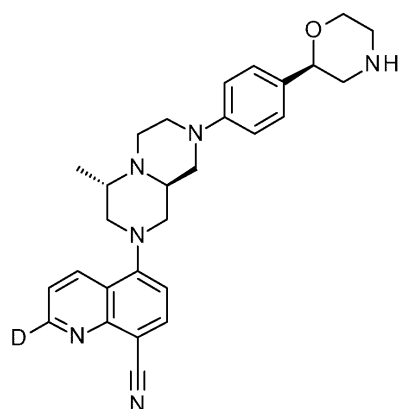
【0 4 1 1】

実施例 1 0 6

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[(2R)-モルホリン-2-イル]フェニル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

30

【化 2 3 1】



40

【0 4 1 2】

表題化合物を、実施例 2 の調製と同様に、5-[シス-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (中間体 A) の代わりに、5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル (中間体 K)、および、tert-ブチル5-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレ

50

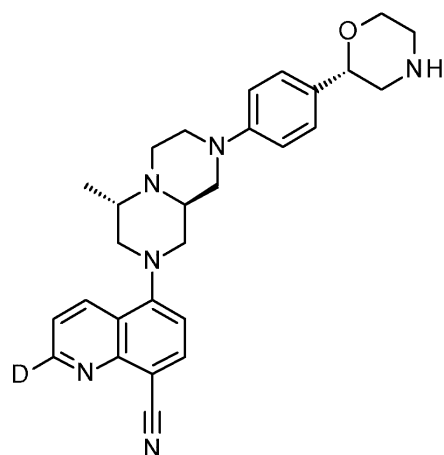
ート（化合物 2 a）の代わりに、tert-ブチル（2 R）-2-（4-ブロモフェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（CAS：1312566-00-9、手順については、国際公開第2014041007号パンフレット、2014年03月20日を参照）を使用して調製した。実施例106（11mg）を橙色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：470。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ ppm：8.71（d，J=8.6Hz，1H），8.13（d，J=8.1Hz，1H），7.65（d，J=8.6Hz，1H），7.27-7.21（m，3H），6.97（d，J=8.8Hz，2H），4.38（dd，J=2.3，10.5Hz，1H），3.95（dd，J=2.4，11.6Hz，1H），3.73（dt，J=3.2，11.4Hz，1H），3.62（br t，J=12.8Hz，2H），3.44（br d，J=11.4Hz，1H），3.34（br d，J=2.6Hz，2H），3.30-3.25（m，2H），3.03-2.79（m，6H），2.78-2.66（m，2H），2.51（br，1H），1.43（d，J=6.5Hz，3H）。

【0413】

実施例107

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2S]-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化232】



【0414】

表題化合物を、実施例2の調製と同様に、5-[シス-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル（中間体A）の代わりに5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル（中間体K）、およびtert-ブチル5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（化合物2a）の代わりにtert-ブチル（2S）-2-（4-ブロモフェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（CAS：1131220-37-5、手順については、国際公開第2014041007号パンフレット、2014年03月20日を参照）を使用して調製した。実施例107（10mg）を橙色固体として得た。LCMS（M+H）⁺：470。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ ppm：8.83（d，J=8.4Hz，1H），8.26（d，J=7.9Hz，1H），7.77（d，J=8.6Hz，1H），7.45（d，J=7.9Hz，1H），7.38（br d，J=8.7Hz，2H），7.12（d，J=8.7Hz，2H），4.8-4.8（m，1H），4.4-4.3（m，1H），4.24（dd，J=3.3，13.2Hz，1H），4.1-3.9（m，4H），3.9-3.6（m，6H），3.5-3.4（m，2H），3.3-3.2（m，1H），3.2-3.1（m，2H），2.98（br

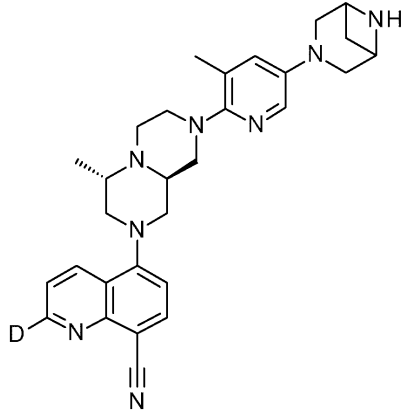
, 1 H), 1.82 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

【0415】

実施例108

5-[(4S, 9aR)-8-[5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化233】



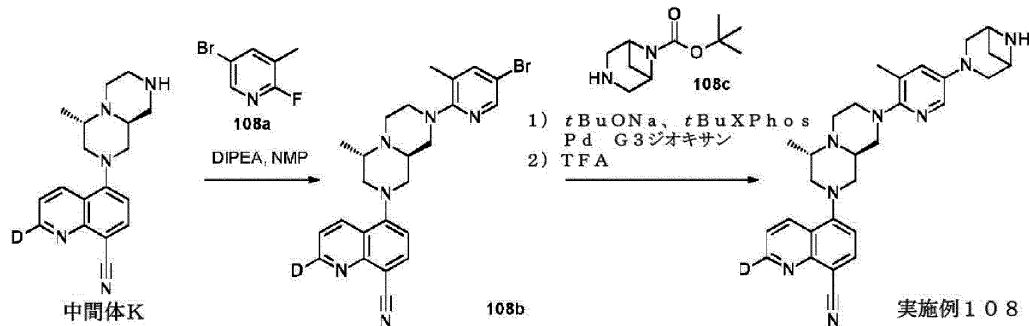
10

20

【0416】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

【化234】



30

【0417】

ステップ1：5-[(4S, 9aR)-8-[(5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル (化合物108b) の調製

5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルピリジン (化合物108a、462mg、2.43mmol)、5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジニン-2-イル]-2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル (中間体K、500mg、1.62mmol) およびDIPEA (1.1g、8.1mmol) のNMP (6mL) 中の溶液を185℃で20時間攪拌し、次いで、反応物をEtOAc (40mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、化合物108b (640mg) を橙色油状物として得た。LCMS (M+1)⁺: 478, LCMS (M+3)⁺: 480。

40

【0418】

50

ステップ2：5-[(4S, 9aR)-8-[5-(3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル(化合物108)の調製

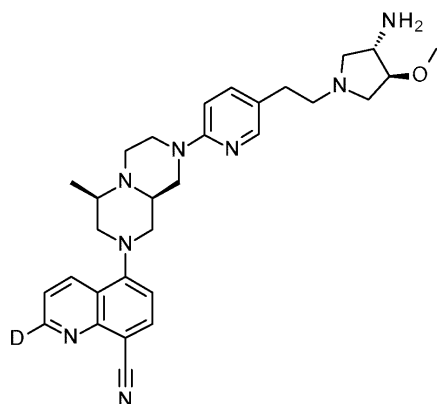
5-[(4S, 9aR)-8-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル(化合物108b、100mg、209 μ mol)のジオキサン(4mL)中の溶液に、tert-ブチル3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(83mg、418 μ mol)およびtBuONa(41mg、418 μ mol)を添加した。懸濁液をN₂により5分間発泡させた後、tBuXPhos Pd G3(33mg、41.8 μ mol)を添加した。反応混合物を110℃で一晩加熱した後、これをフィルタにかけ、濾液を濃縮した。室温で10分間攪拌した後、残渣をDCM/TFA(4mL、1:1)に溶解し、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、実施例108(11mg)を淡黄色泡状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 496。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 8H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (br, 1H), 1.85 (br, 3H)。

【0419】

実施例109

5-[(4R, 9aR)-8-[5-[2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]エチル]-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化235】



【0420】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

10

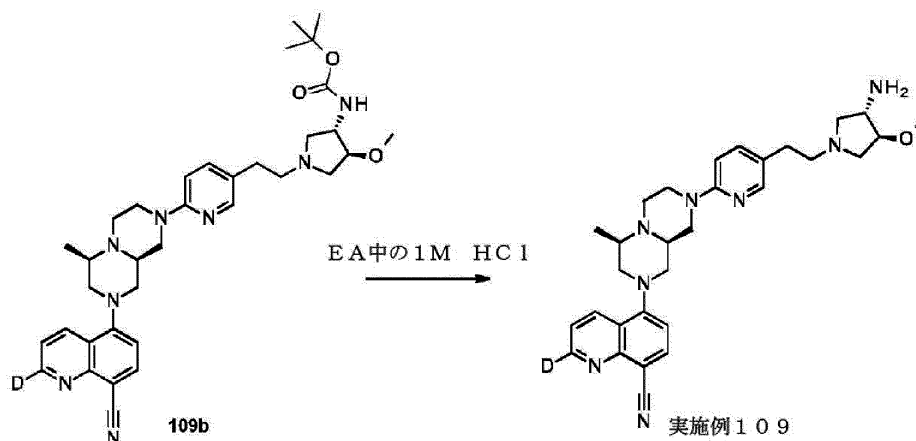
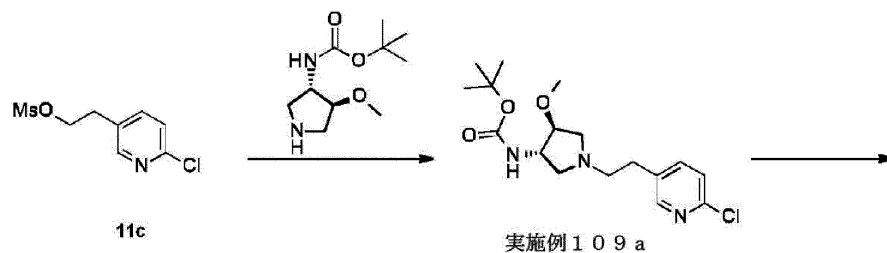
20

30

40

50

【化 2 3 6】



【0421】

ステップ1: tert-ブチルN-[(3S,4S)-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート(化合物109a)の調製

2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチルメタンスルホネート(化合物11c、288mg、1.1mmol)、tert-ブチルN-[(3S,4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート(216mg、1mmol)および炭酸カリウム(276mg、2mmol)のMeCN(6mL)中の混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物109aを黄色油状物として得た(278mg)。LCMS(M)⁺: 356, LCMS(M+2)⁺: 358。

【0422】

ステップ2: tert-ブチルN-[(3S,4S)-1-[2-[6-[(4R,9aR)-2-(8-シアノ-2-ジュウテリオ-5-キノリル)-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-8-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート(化合物109b)の調製

tert-ブチルN-[(3S,4S)-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート(化合物109a、90mg、253μmol)、5-[(4R,9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル(中間体G、60mg、195μmol)、炭酸セシウム(190mg、584μmol)およびRuPhos Pd G2(28mg、39μmol)のジオキサン(6mL)中の混合物を110℃で一晩攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製して、化合物109bを黄色油状物として得た(65mg)、LCMS(M+H)⁺: 628。

【0423】

ステップ3: 5-[(4R,9aR)-8-[5-[2-[(3S,4S)-3-アミ

ノ-4-メトキシピロリジン-1-イル] エチル] -2-ピリジル] -4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル (化合物109) の調製

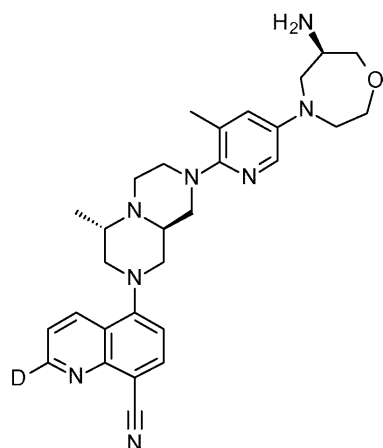
tert-ブチルN-[(3S, 4S)-1-[2-[6-[(4R, 9aR)-2-(8-シアノ-2-ジウテリオ-5-キノリル)-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] -3-ピリジル] エチル] -4-メトキシピロリジン-3-イル] カルバミメート (化合物109b、65mg、104 μmol) のEA (5mL) 中1 M HCl中の混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を凍結乾燥させて、実施例109を橙色固体として得た (57mg)。LCMS (M+H)⁺: 528。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.62 (br dd, J=11.3, 12.3 Hz, 2H), 4.32 (td, J=2.7, 5.2 Hz, 1H), 4.26-4.03 (m, 4H), 4.01-3.62 (m, 10H), 3.54-3.40 (m, 5H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

【0424】

実施例110

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[(6R)-6-アミノ-1, 4-オキゼパン-4-イル]-3-メチル-2-ピリジル] 4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化237】



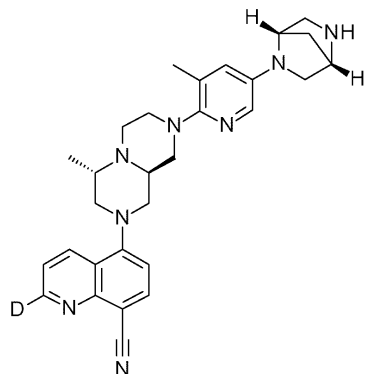
【0425】

表題化合物を、実施例108の調製と同様に、tert-ブチル3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] -ヘプタン-6-カルボキシレート (化合物108c) の代わりにtert-ブチルN-[(6R)-1, 4-オキサゼパン-6-イル] カルバメートを使用して調製した。実施例110 (11mg) を橙色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 514。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.82 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 3H), 3.98 (br dd, J=2.1, 14.1 Hz, 2H), 3.87 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 9H), 3.62-3.54 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.83 (br, 3H)。

【0426】

実施例 111

5-[(4*S*, 9*aR*)-8-[5-[(1*S*, 4*S*)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル
【化 238】



10

【0427】

表題化合物を、実施例 108 の調製と同様に、tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (化合物 108c) の代わりに tert-ブチル (1*S*, 4*S*)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートを使用することによって、調製した。実施例 111 (11mg) を橙色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 496。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.17-8.97 (m, 1H), 8.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=1.7 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.02 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 4H), 3.67-3.49 (m, 4H), 3.42 (br, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.55 (br, 3H), 2.32 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 2.14 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 1.83 (br d, J=5.6 Hz, 3H)。

20

30

【0428】

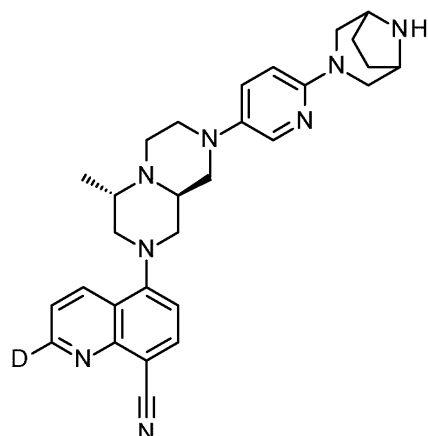
実施例 112

5-[(4*S*, 9*aR*)-8-[6-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9*a*-ヘキサヒドロ-1*H*-ピラジノ[1, 2-*a*]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

40

50

【化 2 3 9】



10

【0 4 2 9】

表題化合物を、実施例 3 2 の調製と同様に、4-ブロモ-2-フルオロピリジン（化合物 3 2 a）の代わりに 5-ブロモ-2-フルオロピリジン、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート、および 5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] キノリン-8-カルボニトリル（中間体 C）の代わりに 5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル（中間体 K）を使用して調製した。実施例 1 1 2 を橙色固体として得た（90 mg）。LCMS (M+H)⁺: 496, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.9, 9.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.40-4.26 (m, 5H), 4.09 (br d, J=12.6 Hz, 3H), 3.76 (br d, J=12.1 Hz, 3H), 3.61 (br, 4H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.80 (br, 3H)。

20

30

【0 4 3 0】

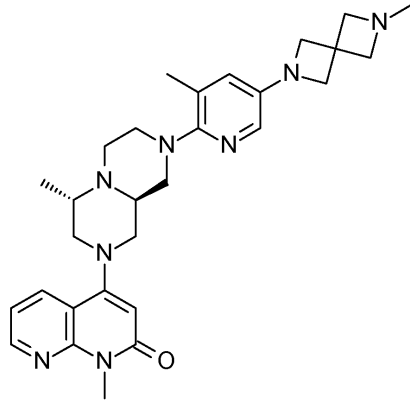
実施例 1 1 3

4-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-[3-メチル-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル]-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2-オン

40

50

【化 2 4 0】



10

【0 4 3 1】

表題化合物を、実施例 108 の調製と同様に、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] -ヘプタン-6-カルボキシレートの代わりに 2-メチル-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、5-[(4S,9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ [1,2-a] ピラジニン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル (中間体 K) の代わりに 4-[(4S,9aS)-4-メチル-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ [1,2-a] ピラジニン-2-イル]-1-メチル-1,8-ナフチリジン-2-オン (中間体 M) を使用して調製した。実施例 113 (15 mg) を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 515。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.63 (dd, J=1.8, 4.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=1.8, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.78 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

20

30

【0 4 3 2】

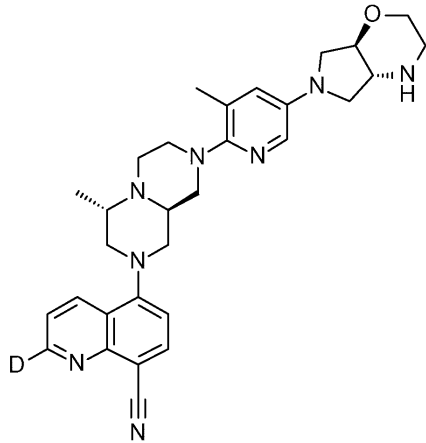
実施例 114

5-[(4S,9aR)-8-[[5-[(4aR,7aR)-3,4,4a,5,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3,4-b] [1,4] オキサジン-6-イル]-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1,2-a] ピラジニン-2-イル]-2-ジユウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

40

50

【化 2 4 1】



10

【0 4 3 3】

表題化合物を、実施例 108 の調製と同様に、tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] -ヘプタン-6-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル (4aR, 7aR) -3, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボキシレート を使用して調製した。実施例 114 (30mg) を橙色固体として得た。LCMS (M+H)⁺: 526。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.07-8.88 (m, 1H), 8.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.51 (br t, J=10.1 Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.06 (dt, J=2.7, 12.7 Hz, 2H), 3.87 (td, J=8.0, 19.7 Hz, 4H), 3.77 (br d, J=10.8 Hz, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.25 (br t, J=12.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.86 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

20

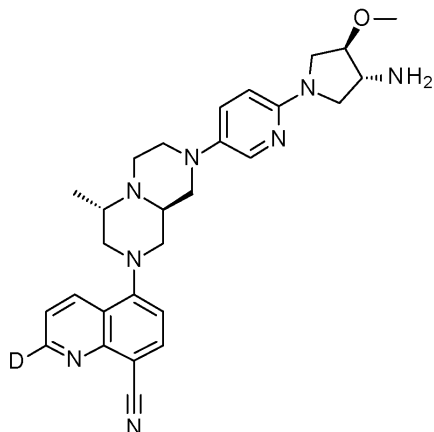
30

【0 4 3 4】

実施例 115

5-[(4S, 9aR)-8-[6-[(3R, 4R)-3-アミノ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] 2-ジュウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化 2 4 2】



40

50

【0435】

表題化合物を、実施例32の調製と同様に、4-ブromo-2-フルオロピリジン（化合物32a）の代わりに5-ブromo-2-フルオロピリジン、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（tert-ブチルN-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート、および5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル（中間体C）の代わりに5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル（Intermediate K）を使用して調製した。実施例115を淡黄色泡状物として得た（13mg）。LCMS (M+H)⁺: 500, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.61 (dd, J=5.8, 10.2 Hz, 1H), 3.52 (td, J=2.8, 5.7 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 10H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.24 (dd, J=3.2, 10.1 Hz, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.75 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.50 (br t, J=10.8 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

10

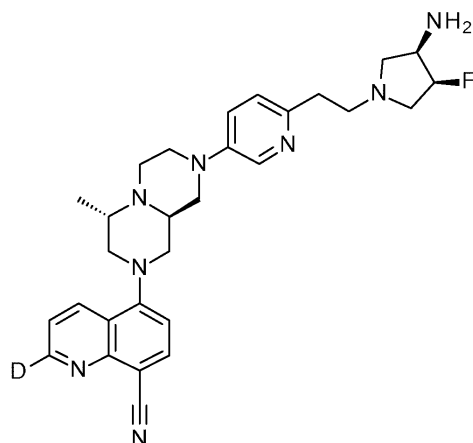
20

【0436】

実施例117

5-[(4S, 9aR)-8-[6-[2-[(3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]エチル]-3-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

【化243】



30

40

【0437】

表題化合物を、実施例109の調製と同様に、tert-ブチルN-[(3S, 4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりにtert-ブチルN-[(3R, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イル]カルバメート、2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチルメタンスルホネート（化合物11c）の代わりに2-(5-ブromo-2-ピリジル)エチルメタンスルホネート（化合物13b）、および5-[(4R, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル（中間体G）の代わりに5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8,

50

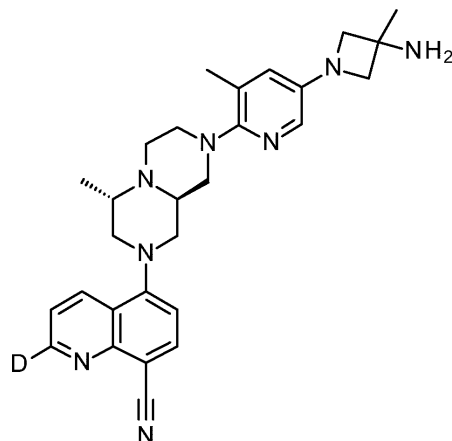
9, 9a-オクタヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジニン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル (中間体K) を使用して調製した。実施例 117 を黄色固体として得た (48 mg)。LCMS (M+H)⁺: 516, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.96 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.73-5.55 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 3H), 4.21-4.09 (m, 2H), 4.03-3.72 (m, 9H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 1.67 (br, 3H)。

【0438】

実施例 118

5-[(4S, 9aR)-8-[[5-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-3-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] ピラジニン-2-イル]-2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化244】



【0439】

表題化合物を、実施例 108 の調製と同様に、tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] -ヘプタン-6-カルボキシレート の代わりに tert-ブチル N-(3-メチルアゼチジン-3-イル) カルバメート を使用して調製した。実施例 118 (20 mg) を淡黄色泡状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 484. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.71-8.62 (m, 1H), 8.12 (dd, J=1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.8 Hz, 0.6H), 7.61 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.7 Hz, 0.4H), 7.30 (dd, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (br, 0.6H), 6.83 (br, 0.4H), 4.46 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.97 (td, J=6.5, 10.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 1.8H), 2.25 (s, 1.2H), 1.99-1.83 (m, 1.2H), 1.72 (br, 3H), 1.61-1.49 (m, 1.8H)。

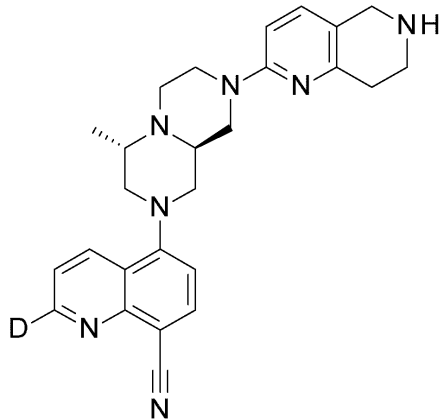
【0440】

実施例 121

5-[(4S, 9aR)-4-メチル-8-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジ

ノ [1, 2-a] ピラジン-2-イル] -2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化 2 4 5】



10

【0 4 4 1】

実施例 1 2 1 の調製は、実施例 2 と同様に、中間体 A の代わりに中間体 K を使用し、tert-ブチル 5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（化合物 2 a）の代わりに tert-ブチル 2-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-1, 6-ナフチリジン-6-カルボキシレートを使用することにより、行った。実施例 1 2 1 を淡褐色固体として得た（84 mg）。LCMS (M+H)⁺: 441, ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm: 8.76 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.91 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.49 (br, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02-3.81 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.66 (br, 3H)。

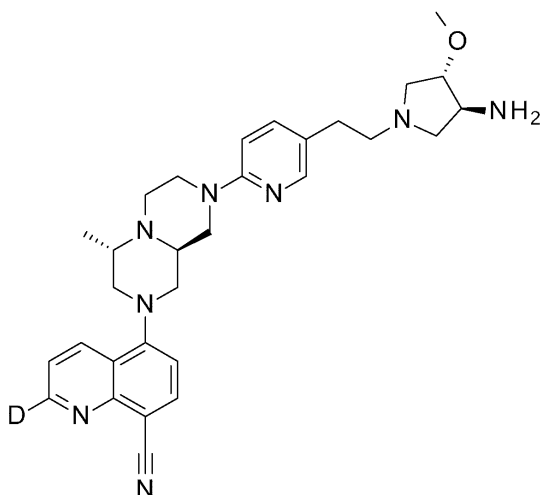
20

【0 4 4 2】

実施例 1 2 2

5-[(4S, 9aR)-8-[5-[2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]エチル]-2-ピリジル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジウテリオキノリン-8-カルボニトリル

【化 2 4 6】



40

50

【0443】

実施例122の調製は、実施例2と同様に、中間体Aの代わりに中間体Kを使用し、tert-ブチル5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（化合物2a）の代わりにtert-ブチルN-[(3S,4S)-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート（化合物122a）を使用することによって行った。実施例122を淡褐色固体として得た（64mg）。LCMS (M+H)⁺: 528, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.37 (br t, J=11.4Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66 (br t, J=12.0Hz, 2H), 3.44 (br d, J=13.6Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.00-2.87 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 2H), 1.64 (br d, J=6.6Hz, 3H)。

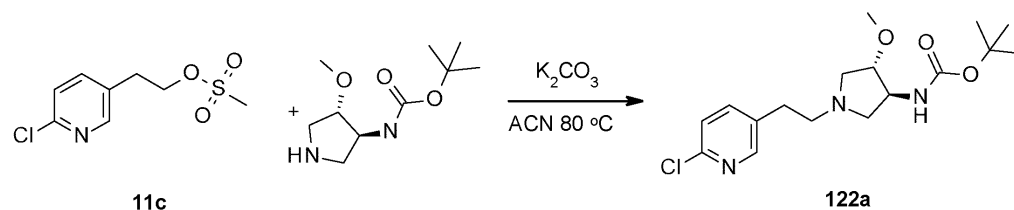
10

【0444】

化合物122aは、以下のスキームに従って調製した：

【化247】

20



【0445】

チューブに、2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチルメタンスルホネート（288mg、1.1mmol、当量：1.1）、tert-ブチルN-[(3S,4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート（216mg、1mmol）、K₂CO₃（276mg、2mmol）およびアセトニトリル（3mL）を添加した。懸濁液を80℃に16時間加熱した。混合物をフィルタにかけ；濾液を濃縮して油状物を得た。次いで、油状物をシリカゲルによって精製し、化合物122a（278mg）を黄色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 356。

30

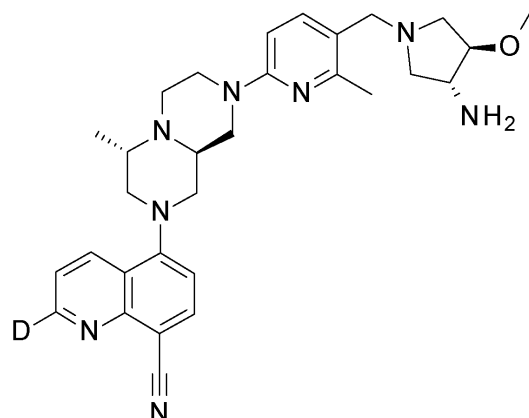
【0446】

実施例123

5-[(4S,9aR)-8-[5-[(3R,4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル]メチル]-6-メチル-2-ピリジル]-4-メチル-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル]-2-ジュウテリオ-キノリン-8-カルボニトリル

40

【化 2 4 8】



10

【0 4 4 7】

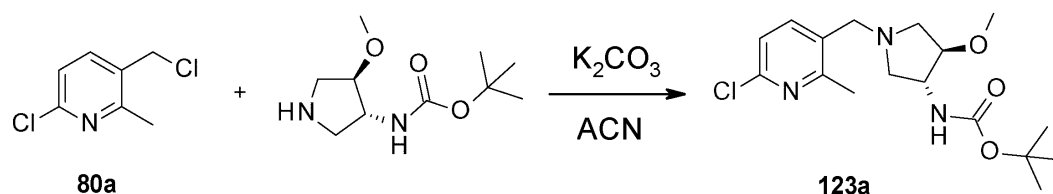
実施例 1 2 3 の調製は、実施例 2 と同様に、中間体 A の代わりに中間体 K、および tert-ブチル 5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（化合物 2 a）の代わりに tert-ブチル N-[(3R, 4R)-1-[(6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート（化合物 1 2 3 a）を使用することによって行った。実施例 1 2 3 を淡褐色固体として得た（82mg）。LCMS (M+H)⁺: 528, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.08 (dd, J=2.1, 7.9Hz, 1H), 7.65 (br d, J=8.8Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (br d, J=8.7Hz, 1H), 4.63-4.40 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (br s, 3H), 3.90 (br d, J=5.1Hz, 1H), 3.88-3.69 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.63 (br d, J=5.3Hz, 3H)。

20

【0 4 4 8】

化合物 1 2 3 a は、以下のスキームに従って調製した：

【化 2 4 9】



40

【0 4 4 9】

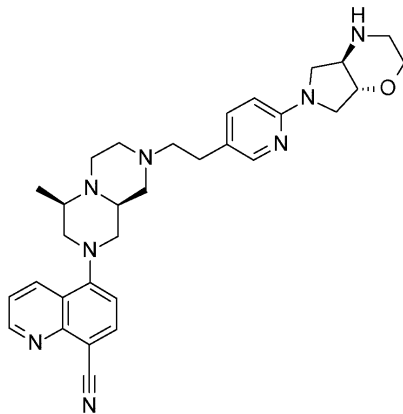
チューブに、6-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチルピリジン（88mg、500μmol）、tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メトキシピロリジン-3-イル]カルバメート（108mg、500μmol）、K₂CO₃（138mg、1000μmol）およびアセトニトリル（3mL）を添加した。反応物を 86℃ に 2 時間加熱した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、油状物を得た。次いで、油状物をシリカゲルで精製し、化合物 1 2 3 a（170mg）を薄黄色油状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 356

【0 4 5 0】

実施例 1 2 4

50

5-[(4R, 9aS)-8-[2-[6-[(4aR, 7aR)-3, 4, 4a, 5, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-ピリジル]エチル]-4-メチル-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル
【化250】



10

【0451】

表題化合物を、実施例11の調製と同様に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(4aR, 7aR)-3, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-4-カルボキシレート(CAS: 1932337-68-2、カタログ: PBXA8123、販売元: Pharmablock)を使用して調製した。実施例124を淡黄色固体として得た(60mg)。LCMS (M+H)⁺: 539, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.09 (dd, J=1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.90 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.53-4.37 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 3H), 4.18-3.94 (m, 6H), 3.87-3.35 (m, 14H), 3.23 (t, J=8.1 Hz, 2H), 1.56 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

30

【0452】

実施例125

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2R]-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-キノリン-8-カルボニトリル

40

50

C#Nc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2N3CCN(C4CCNCC4)CC3

10

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された。

1. 125a
 2. TFA

125b

1.
 2. TFA

实例 125

20

ステップ1: 5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル (化合物125b) の調製

30

tert-ブチル (6S, 9aR) - 6 - メチル - 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a - オクタヒドロピラジノ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボキシレート (化合物 K - 3, 751mg, 2.94mmol)、5 - フルオロキノリン - 8 - カルボニトリル (化合物 125a, 460mg, 2.67mmol) および DIPEA (1.7g, 13.4mmol) の DMSO (10mL) 中の溶液を 130℃で一晩攪拌し、次いで、反応物を EtOAc (40mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させて濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、橙色油状物 1.1g を得た。橙色油状物を DCM / TFA (8mL, 1 : 1) に溶解し、室温で 10 分間攪拌し、次いで、反応混合物を濃縮した。残渣を NaOH (2N) に溶解し、次いで、DCM / iPrOH (2 : 1) で抽出し、有機相を乾燥させて濃縮し、化合物 125b (700mg) を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ : 308。

40

ステップ2：5-[(4S, 9aS)-4-メチル-8-[4-[2R]-モルホリン-2-イル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]-キノリン-8-カルボニトリルの調製

(实施例 125)

5-[(4S, 9aS)-4-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]キノリン-8-カルボニトリル(化合物

50

物 125b、180mg、586 μmol) のジオキサン (6mL) 中の溶液に、tert-ブチル (2R) -2-(4-ブロモフェニル) モルホリン-4-カルボキシレート (CAS: 1312566-00-9、手順については国際公開第2014041007号パンフレット、2014年03月20日を参照、240mg、703 μmol) および Cs_2CO_3 (572mg、1.76mmol) を添加した。懸濁液を N_2 により5分間発泡させた後、Ruphos Pd G2 (46mg、58.6 μmol) を添加した。反応混合物を100℃で一晩加熱した後、これをフィルタにかけ、濾液を濃縮した。室温で10分間攪拌した後、残渣をDCM/TFA (4mL、1:1) に溶解し、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、実施例125 (38mg) を黄色泡状物として得た。LCMS (M+H)⁺: 469. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 9.00-8.93 (m, 1H), 8.71 (dd, J=1.3, 8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.38 (dd, J=2.3, 10.5 Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 1H), 3.73 (dt, J=3.2, 11.4 Hz, 1H), 3.62 (br t, J=12.5 Hz, 2H), 3.44 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.35 (br s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.02-2.80 (m, 6H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.51 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

【0456】

実施例126

以下の試験は、HEK293-Blue-hTLR-7/8/9細胞アッセイにおいて式(I)および式(Ia)の化合物の活性を決定するために行った。

【0457】

HEK293-Blue-hTLR-7細胞アッセイ:

安定したHEK293-Blue-hTLR-7細胞株を、InvivoGen (カタログ番号:hkb-htlr7、San Diego, California, USA) から購入した。これらの細胞は本来、NF- κ Bの活性化をモニタリングすることによってヒトTLR7の刺激を研究するために設計された。分泌型胚性アルカリホスファターゼ (SEAP: secreted embryonic alkaline phosphatase) レポーター遺伝子を、5つのNF- κ BおよびAP-1結合部位に融合したIFN- β 最小プロモータの制御下に置いた。SEAPは、TLR7リガンドでHEK-Blue-hTLR7細胞を刺激することによって、NF- κ BおよびAP-1を活性化することによって誘導した。したがって、レポーターの発現は、20時間のインキュベーションの間に、R848 (Resiquimod) などのリガンドの刺激下でTLR7アンタゴニストによって低減された。細胞培養上清のSEAPレポーターの活性は、QUANTI-Blue (商標) キット (カタログ番号: rep-qb1、Invivogen、San Diego, Ca, USA) を用いて、波長640nmで測定され、これは、アルカリホスファターゼの存在下で紫色または青色に変化する検出媒体である。

【0458】

HEK293-Blue-hTLR7細胞を、4.5g/Lグルコース、50U/mLペニシリン、50mg/mLストレプトマイシン、100mg/mLノルモシン、2mML-グルタミン、10% (v/v) 熱不活化ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle's medium: DMEM) 中で、1%の最終DMSOの存在下で連続希釈した20 μL の試験化合物および10 μL の上記DMEM中の20 μM R848を添加した96ウェルプレートに、170 μL の体積で250,000~450,000細胞/mLの密度でインキュベーションして、CO₂インキュベーター内で37℃で20時間インキュベーションを行った。その後、各ウェルからの20 μL の上清を、180 μL のQuanti-blue基質溶液で37℃で2時間インキュベーションし、分光光度計を使用して、620-655nmにおける吸

光度を読み取った。TLR7活性化が下流のNF-κB活性化をもたらすシグナル伝達経路は、広範に受け入れられてきており、そのため、同様のレポーターアッセイを、TLR7アンタゴニストを評価するために改変した。

【0459】

HEK293-Blue-hTLR-8細胞アッセイ：

安定したHEK293-Blue-hTLR-8細胞株を、InvivoGen（カタログ番号：hkb-htrlr8、San Diego, California, USA）から購入した。これらの細胞は本来、NF-κBの活性化をモニタリングすることによってヒトTLR8の刺激を研究するために設計された。分泌型胚性アルカリホスファターゼ（SEAP）レポーター遺伝子を、5つのNF-κBおよびAP-1結合部位に融合したIFN-β最小プロモータの制御下に置いた。SEAPは、TLR8リガンドでHEK-Blue hTLR8細胞を刺激することによりNF-κBおよびAP-1を活性化することによって誘導した。したがって、レポーターの発現は、20時間のインキュベーションの間に、R848などのリガンドの刺激下でTLR8アンタゴニストによって低減された。細胞培養上清のSEAPレポーターの活性は、QUANTI-Blue（商標）キット（カタログ番号：rep-qb1、Invivogen、San Diego, Ca, USA）を用いて、波長640nmで測定され、これは、アルカリホスファターゼの存在下で紫色または青色に変化する検出媒体である。

【0460】

HEK293-Blue-hTLR8細胞を、4.5g/Lグルコース、50U/mLペニシリン、50mg/mLストレプトマイシン、100mg/mLノルモシン、2mML-グルタミン、10%（v/v）熱不活化ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で、1%の最終DMSOの存在下で連続希釈した20μLの試験化合物および10μLの上記DMEM中の60μM R848を加えた96ウェルプレート中で、170μLの体積で250,000~450,000細胞/mLの密度にてインキュベーションし、CO₂インキュベーター内で37℃で20時間インキュベーションを行った。その後、各ウェルからの20μLの上清を180μLのQuanti-blue基質溶液とともに37℃で2時間インキュベーションし、分光光度計を使用して、620~655nmにおける吸光度を読み取った。TLR8活性化が下流のNF-κB活性化をもたらすシグナル伝達経路は、広範に受け入れられてきており、そのため、同様のレポーターアッセイを、TLR8アンタゴニストを評価するために改変した。

【0461】

HEK293-Blue-hTLR-9細胞アッセイ：

安定したHEK293-Blue-hTLR-9細胞株を、InvivoGen（カタログ番号：hkb-htrlr9、San Diego, California, USA）から購入した。これらの細胞は本来、NF-κBの活性化をモニタリングすることによってヒトTLR9の刺激を研究するために設計された。分泌型胚性アルカリホスファターゼ（SEAP）レポーター遺伝子を、5つのNF-κBおよびAP-1結合部位に融合したIFN-β最小プロモータの制御下に置いた。SEAPは、TLR9リガンドでHEK-Blue hTLR9細胞を刺激することによりNF-κBおよびAP-1を活性化することによって誘導した。したがって、レポーターの発現は、20時間のインキュベーションの間に、ODN2006（カタログ番号：tlrl-2006-1、Invivogen、San Diego, California, USA）などのリガンドの刺激下でTLR9アンタゴニストによって低減された。細胞培養上清のSEAPレポーターの活性は、QUANTI-Blue（商標）キット（カタログ番号：rep-qb1、Invivogen、San Diego, California, USA）を用いて、波長640nmで測定され、これは、アルカリホスファターゼの存在下で紫色または青色に変化する検出媒体である。

【0462】

HEK293-Blue-hTLR9細胞を、4.5g/Lグルコース、50U/mL

ペニシリン、50 mg/mL ストレプトマイシン、100 mg/mL ノルモシン、2 mM L-グルタミン、10% (v/v) 熱不活化ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で、1% の最終 DMSO の存在下で連続希釈した試験化合物 20 μ L および 10 μ L の上記 DMEM 中の 20 μ M ODN2006 を加えた 96 ウェルプレート中で、170 μ L の体積で 250,000 ~ 450,000 細胞/mL の密度にてインキュベーションし、CO₂ インキュベーター内で 37°C で 20 時間インキュベーションを行った。その後、各ウェルからの 20 μ L の上清を 180 μ L の Quant-i-blue 基質溶液とともに 37°C で 2 時間インキュベーションし、分光光度計を使用して、620 ~ 655 nm における吸光度を読み取った。TLR9 活性化が下流の NF- κ B 活性化をもたらすシグナル伝達経路は、広範に受け入れられてきており、そのため、同様のレポーターアッセイを、TLR9 アンタゴニストを評価するために改変した。

10

【0463】

式 (I) または式 (Ia) の化合物は、ヒト TLR7 および／または TLR8 阻害活性を有し、(IC₅₀ 値) が 0.5 μ M 未満である。さらに、本発明の化合物はまた、0.5 μ M 未満のヒト TLR9 阻害活性を有する。本発明の化合物の活性データを表 2 に示した。

【0464】

20

30

40

50

【表 1】

表 2 H E K 2 9 3 - B l u e - h T L R - 7 / 8 / 9 細胞アッセイにおける本発明の化合物の活性

実施例番号	HEK/hTLR7 IC ₅₀ (μM)	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (μM)	HEK/hTLR9 IC ₅₀ (μM)
1	0.017	0.010	0.058
2	0.007	<0.003	0.054
3	0.020	0.012	0.110
4	0.010	<0.003	0.079
5	0.017	0.012	<0.032
6	0.014	0.014	0.069
7	0.005	0.030	<0.032
8	0.022	0.052	0.041
9	0.003	0.001	0.079
10	0.026	0.012	0.043
11	0.007	0.021	0.037
12	0.012	0.014	0.047
13	0.026	0.009	0.040
15	0.049	0.028	0.041
16	0.006	0.009	0.120
17	0.006	0.004	0.047
18	0.010	0.020	0.065
19	0.010	0.031	0.048
20	0.014	0.051	0.056
21	0.019	0.053	0.056
22	0.026	0.058	0.047
24	0.008	0.015	0.045
25	0.013	0.025	0.064
26	0.018	0.008	0.087
27	0.021	0.013	0.049
28	0.012	0.029	0.098
30	0.016	0.021	0.072
31	0.022	0.024	0.085
32	0.016	0.011	0.034
33	0.010	0.008	0.064
34	0.020	0.014	0.042
35	0.029	0.008	0.098
36	0.013	0.015	0.068
37	0.021	0.026	0.062
38	0.002	0.008	0.093
39	0.021	0.017	0.095
40	0.007	0.007	<0.032
41	0.035	0.007	0.045
42	0.006	0.002	0.050
43	0.009	0.013	0.078
44	0.004	0.001	0.050
45	0.018	0.028	0.081

10

20

30

40

50

4 6	0. 0 1 4	0. 0 1 3	0. 0 7 8
4 7	0. 0 1 0	0. 0 0 6	0. 1 1 7
5 3	0. 0 1 3	0. 0 2	< 0. 0 3 2
5 4	0. 0 2 3	0. 0 2 6	0. 0 4 3
5 5	0. 0 1 5	0. 0 4 0	0. 0 4 8
5 6	0. 0 1 3	0. 0 0 8	< 0. 0 3 2
5 7	0. 0 2 3	0. 0 2 2	0. 0 9 4
5 8	0. 0 2 0	0. 0 4 0	0. 0 5 1
5 9	0. 0 0 9	0. 0 2 8	0. 0 4 8
6 0	0. 0 0 8	0. 0 1 4	0. 0 5 3
6 1	0. 0 1 6	0. 0 0 8	0. 0 6 4
6 2	0. 0 2 3	0. 0 1 7	0. 0 4 3
6 3	0. 0 2 2	0. 0 4 9	0. 0 7 8
6 4	0. 0 2 3	0. 0 3 2	0. 0 3 2
6 5	0. 0 1 9	0. 0 2 8	0. 0 5 0
6 6	0. 0 6 2	0. 0 3 9	0. 1 1 6
6 7	0. 0 6 5	0. 0 8 4	0. 0 8 3
6 8	0. 0 5 3	0. 0 7 7	0. 0 4 1
6 9	0. 0 6 6	0. 0 5 2	0. 1 4 2
7 0	0. 0 1 1	0. 0 1 2	0. 0 9 7
7 1	0. 0 4 5	0. 0 2 1	0. 0 7 9
7 2	0. 0 1 2	0. 0 1 5	0. 0 8 9
7 3	0. 0 2 5	0. 0 1 8	< 0. 0 3 2
7 4	0. 0 2 8	0. 0 6 2	0. 0 4 8
7 5	0. 0 3 4	0. 0 8 4	0. 0 6 5
7 6	0. 0 1 6	0. 0 0 5	0. 0 5 0
7 7	0. 0 2 1	0. 0 2 4	0. 0 4 4
7 8	0. 0 3 5	0. 0 1 7	< 0. 0 3 2
7 9	0. 0 1 9	0. 0 0 6	0. 0 4 6
8 0	0. 0 2 3	0. 0 0 5	< 0. 0 3 2
8 1	0. 0 1 6	0. 0 0 5	< 0. 0 3 2
8 2	0. 0 1 2	0. 0 0 3	0. 0 4 1
8 3	0. 0 1 7	0. 0 0 7	0. 0 5 1
8 4	0. 0 1 6	0. 0 1 9	< 0. 0 3 2
8 5	0. 0 1 9	0. 0 1 0	0. 0 9 7
8 6	0. 0 1 5	0. 0 1 2	0. 0 6 2
8 7	0. 0 1 7	0. 0 1 5	0. 0 5 2
8 8	0. 0 4 0	0. 0 1 0	0. 0 4 7
8 9	0. 0 2 8	0. 0 4 4	0. 0 4 7
9 0	0. 0 1 3	0. 0 0 8	0. 0 3 3
9 1	0. 0 1 5	0. 0 2 0	0. 0 4 5
9 2	0. 0 0 6	0. 0 0 9	0. 0 3 4
9 3	0. 0 1 0	0. 0 6 1	0. 1 8 6
9 4	0. 0 2 5	0. 0 0 8	0. 0 9 9
9 5	0. 0 0 2	0. 0 0 6	0. 1 4 2

10

20

30

40

50

96	0.002	0.005	0.189
97	0.002	0.004	0.140
98	0.024	0.010	0.058
99	0.001	0.002	0.155
100	0.001	0.003	0.173
101	0.003	0.004	0.081
102	0.004	0.002	0.154
103	0.006	0.004	0.087
105	0.026	0.007	<0.032
106	0.002	0.004	0.128
107	0.003	0.004	0.146
108	0.003	0.006	0.098
109	0.005	0.004	0.111
110	0.007	0.006	0.070
111	0.006	0.005	0.119
112	0.004	0.010	0.082
113	0.006	0.142	0.126
114	0.002	0.010	0.110
115	0.010	0.017	0.140
117	0.023	0.024	0.042
118	0.004	0.006	0.148
121	0.005	0.001	0.085
122	0.009	0.003	0.051
123	0.027	0.006	0.107
124	0.014	0.051	0.055
125	0.001	0.007	0.120

10

20

【0465】

実施例127

30

hERGチャネル阻害アッセイ：

hERGチャネル阻害アッセイは、インビボでの心臓毒性に関連するhERG阻害を呈する化合物を同定する非常に高感度な測定である。hERG K^+ チャネルは、ヒトにおいてクローン化されており、CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞株において安定して発現した。CHO_{hERG}細胞をパッチクランプ（電圧クランプ、全細胞）実験に使用した。細胞を電圧パターンによって刺激して、hERGチャネルを活性化し、 $I_{K_{hERG}}$ 電流（hERGチャネルの迅速遅延した外向き整流器カリウム電流）を伝導した。細胞を数分間安定させた後、 $I_{K_{hERG}}$ の振幅および動態を刺激周波数0.1 Hz（6 bpm）で記録した。その後、試験化合物を、濃度を上昇させながら調製物に添加した。各濃度について、定常状態の効果に到達するための試みを行い、これは、通常3～10分以内に達成され、その時点で、次に高い濃度が適用された。 $I_{K_{hERG}}$ の振幅および動態は、薬剤の各濃度において記録して、これを対照値（100%とする）と比較した。（参考文献：Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, Mackenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug developme

40

50

nt. Cardiovasc. Res. 58:32-45, Sanguinetti M C, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 5:116-26).

【0466】

hERGの結果を表3に示す。30よりも大きな安全比(hERG IC₂₀/EC₅₀)は、潜在的なhERG関連心臓毒性からTLR7/8/9経路を阻害することによって、薬理学を識別するのに十分なウィンドウを示唆している。以下のhERG IC₂₀/TLR7/8/9 IC₅₀の算出は、hERGの責任を評価するための初期選択性指数として役立つ。

【0467】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 3. h E R G および安全比の結果

実施例番号	h E R G I C ₂₀ (μ M)	h E R G I C ₅₀ (μ M)	h E R G I C ₂₀ / TLR 7 I C ₅₀	h E R G I C ₂₀ / TLR 8 I C ₅₀	h E R G I C ₂₀ / TLR 9 I C ₅₀
1	> 1 0	> 2 0	> 5 8 8	> 1 0 0 0	> 1 7 2
5	> 1 0	> 2 0	> 5 8 8	> 8 3 3	> 3 1 3
8	8. 6 3	> 2 0	3 9 2	1 6 6	2 1 0
9	5. 1 7	> 2 0	1 7 2 3	5 1 7 0	6 5
1 2	> 1 0	> 2 0	> 8 3 3	> 7 1 4	> 2 1 3
1 7	> 1 0	> 2 0	> 1 6 6 7	> 2 5 0 0	> 2 1 3
2 2	> 1 0	> 2 0	> 3 8 5	> 1 7 2	> 2 1 3
2 5	> 1 0	> 2 0	> 7 6 9	> 4 0 0	> 1 5 6
3 0	4. 5 3	> 1 0	2 8 3	2 1 6	6 3
3 4	4. 7 4	> 1 0	2 3 7	3 3 9	1 1 3
3 6	5. 6 0	> 2 0	4 3 1	3 7 3	8 2
3 7	4. 5 0	> 1 0	2 1 4	1 7 3	7 3
3 8	> 1 0	> 2 0	> 5 0 0 0	> 1 2 5 0	> 1 0 8
3 9	5	> 1 0	2 3 8	2 9 4	5 3
4 1	9. 6 4	> 2 0	2 7 5	1 3 7 7	2 1 4
4 2	4. 3 5	> 1 0	7 2 5	2 1 7 5	8 7
4 5	> 1 0	> 2 0	> 5 5 6	> 3 5 7	> 1 2 4
5 5	> 1 0	> 2 0	> 6 8 0	> 2 4 9	> 2 0 9
6 9	> 1 0	> 2 0	> 1 5 2	> 1 9 2	> 7 0
7 7	> 1 0	> 2 0	> 4 7 6	> 4 1 6	> 2 2 7
7 9	> 1 0	> 2 0	> 5 2 6	> 1 6 6 6	> 2 1 7
8 0	> 1 0	> 2 0	> 4 3 4	> 2 0 0 0	> 3 1 2
8 2	> 1 0	> 2 0	> 8 3 3	> 3 3 3 3	> 2 4 3
8 3	> 1 0	> 2 0	> 5 8 8	> 1 4 2 8	> 1 9 6
9 2	> 1 0	> 2 0	> 1 6 6 6	> 1 1 1 1	> 2 9 4
9 3	> 1 0	> 2 0	> 1 0 0 0	> 1 6 3	> 5 3
9 8	> 1 0	> 2 0	> 4 1 6	> 1 0 0 0	> 1 7 2
1 0 6	> 1 0	> 2 0	> 5 0 0 0	> 2 5 0 0	> 7 8
1 0 9	> 1 0	> 2 0	> 2 0 0 0	> 2 5 0 0	> 9 0
1 1 1	> 1 0	> 2 0	> 1 6 6 6	> 2 0 0 0	> 8 4
1 1 2	> 1 0	> 2 0	> 2 5 0 0	> 1 0 0 0	> 1 2 2
1 1 3	> 1 0	> 2 0	> 1 6 6 6	> 7 0	> 7 9
1 1 5	> 1 0	> 2 0	> 1 0 0 0	> 5 8 8	> 7 1
1 1 8	7. 6 6	> 2 0	1 9 1 4	1 2 7 6	5 1
1 2 1	> 1 0	> 2 0	> 2 0 0 0	> 1 0 0 0 0	> 1 1 7

【 0 4 6 8 】

実施例 1 2 8

3 T 3 インビトロ光毒性アッセイ

光毒性は、特定の化学物質を皮膚に最初に曝露し、その後に光に曝露した後に誘発される毒性反応、または化学物質を全身に投与した後に皮膚照射することで同様に誘発される毒性反応として定義されている。本研究で使用したアッセイは、B a l b / c 3 T 3 マウス線維芽細胞を用いた簡便なインビトロ細胞毒性アッセイを使用して、化学物質の光毒性の可能性を検出するように設計されている。この試験の原理は、非毒性用量の U V A 光に曝露した場合とそうでない場合に試験した、化学物質の細胞毒性を比較することである

。細胞毒性は、処置の1日後に生体色素であるニュートラルレッドの取り込みによって決定される、細胞の増殖率の用量依存性の低下として表される。

【0469】

1. 方法

試験項目のストック溶液の調製および投与量

細胞の曝露を開始する直前に、少量の物質を秤量し、DMSOに新たに配合した。このストック溶液またはDMSOによる適切な希釈液を細胞懸濁液に加えて、必要な最終濃度を得た。全ての溶液は、一般的にエッペンドルフキャップ中で調製し、使用後に廃棄した。

【0470】

参照物質

クロルプロマジン (HCL) (Sigma、バッチ/ロット番号：120M1328V)、試験濃度：300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、溶媒：PBS / 3% DMSO

UV吸収スペクトルの測定

【0471】

吸収スペクトルそのもの、またはUV-A もしくはUV-B前照射を伴う吸収スペクトルを、Lambda-2 分光光度計 (Perkin Elmer) を用いて240 nm から400 nmの間で記録した。

【表3】

UV放射源：	UV-A の	フィルタH1を備えた	
場合：	Sol	500	
	主なスペクトル：	315-690 nm	
	照度：	約1.67 mW / cm^2	
	放射線量：	約5 J / cm^2	
	UV-B の	Philips TL	
場合：	20W / 12		
	主なスペクトル：	290-320 nm	
	照度：	約0.083 mW / cm^2	
	放射線量：	約0.05 J / cm^2	

【0472】

光毒性の決定

この試験では、INVITTOXプロトコル番号78（毒物学におけるインビトロ技術のERGATT / FRAMEデータバンク。INVITTOX PROTOCOL番号78.3T3 NRU光毒性アッセイ。1994年3月）にしたがって改変したBorenfreundおよびPuerner (Borenfreund, E, Puerner J A. Toxicity determined in vitro by morphological alterations and Neutral Red absorption. Toxicology Lett. 1985; 24: 119-124.) のニュートラルレッド取り込み (NRU) アッセイを、試験項目の可能性のある潜在的な光毒性を調べるために適合させた。このアッセイは、培養マウス線維芽細胞のリソソームへのニュートラルレッド色素の能動的取り込みに基づいている。リソソーム膜は多くの光毒性化合物の作用部位であることが知られているため、このアッセイは光毒性損傷の可能性の測定値を提供することができる。

【0473】

細胞培養の調製

マウス線維芽細胞クローンA31 (ATCC番号CCL163-継代番号108) を、sDMEM (10% ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、100単位 / mL ペニシリンおよび100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトアビジンを補充した、ダルベッコの最小必須培地) を含む175 cm^2 の組織培養グレードフラスコ中で6% CO_2 の加湿雰囲気において37°Cで培養した。細胞がコンフルエンスに近づく前に、トリプシン処理によってフラスコ

から取り出した。アッセイで使用する前に、細胞を $100\mu\text{L}$ の容量のsDMEM中で 1×10^4 細胞／ウェルの濃度で96ウェルマイクロタイタープレートに移し、24時間附着させた。

【0474】

試験項目への曝露

マウス線維芽細胞とのインキュベーションのために、試験項目をPBS／3%DMSOで希釈した（詳細な濃度は結果を参照）。

【0475】

培養培地（ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）、GlutaMAX（Gibco Ref 21885-025）、10%ウシ胎児血清（FBS）（Gibco Ref 10270-106）、100IU／mLペニシリンおよび100μg／mLストレプトマイシン（Gibco Ref 15140-122））をウェルから除き、マウス線維芽細胞をPBSで洗浄した。その後、試験項目を含む $100\mu\text{L}$ のPBS／3%DMSOを添加し、標的細胞を6%CO₂で37℃にて1時間インキュベーションした。

【0476】

UV曝露

各試験項目について、マイクロタイタープレートを表4に従って調製した。「UVAプレート」は、約 $5\text{J}/\text{cm}^2$ のUVA光に曝露し、「ダークプレート」は暗所に保管し、細胞毒性対照として機能した。塩酸クロルプロマジンを含むプレートは、陽性対照として機能した。UVフラックスは、UVメーター（Dr. Grobel RM21）で測定した。

【0477】

UV照射後、試験項目をウェルから除き（PBSによる1回の洗浄ステップ）、sDMEMと交換した。次いで、標的細胞を6%CO₂中で37℃にて一晩インキュベーションした。

【0478】

【表4】

表4．96ウェルマイクロタイタープレートのセットアップ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1	S2	U01	U02	U03	U04	U05	U06	U07	U08	S2	S1
B	S1	S2									S2	S1
C	S1	S2									S2	S1
D	S1	S2									S2	S1
E	S1	S2									S2	S1
F	S1	S2									S2	S1
G	S1	S2									S2	S1
H	S1	S2									S2	S1

【0479】

96ウェルマイクロタイタープレートは次のとおり調製した：

各プレートには、標準細胞生存率曲線の算出のために、ニュートラルレッド溶液（0%標準－S1）でインキュベートされていないか、またはニュートラルレッド（100%標準－S2）で染色された細胞と溶媒を含むウェルを含んでいたが、試験項目は含んでいなかった。U01－U08でラベル付けされたウェルには、異なる試験項目の濃度が含まれていた。

【0480】

ニュートラルレッドの取り込み

すぐに使用可能なニュートラルレッド（NR）染色液は、次のように新たに調製した：

- ・0.4%のストック水溶液を遮光し、使用前にフィルタにかけてNR結晶を除去した。
- ・次いで、1：40希釈のストック溶液をsDMEM中で調製し、細胞に添加した。

【0481】

インキュベーション後、アッセイするウェルにニュートラルレッドを含むsDMEMを100μL充填した。標的細胞をNRと共に6%CO₂中で37℃にて3時間インキュベーションした。

【0482】

ニュートラルレッドの取り込みの測定

混入しなかったニュートラルレッドを標的細胞から除去し、少なくとも100μLのPBSでウェルを洗浄した。次いで、150μLのニュートラルレッド脱着溶液（1%氷酢酸、aquadest中50%エタノール）を添加し、混入した色素を定量的に抽出した。ニュートラルレッドが細胞から抽出されて均一な溶液を形成するまで、マイクロタイタープレートシェーカー上でプレートを少なくとも10分間激しく振とうした後、得られる着色溶液の吸光度を、540nmでSPECTRAMax PLUSマイクロタイタープレートリーダー（Molecular Devices）を用いて測定した。

10

【0483】

細胞生存率の算出

細胞生存率は、SOFTmax Proソフトウェアパッケージ（Molecular Devices）を用いて算出した。最初に、次の式に基づいて、プログラムの線形曲線フィットオプションを用いて2点標準曲線（0%および100%の生存率）を算出した：

$$Y = A + (B \times X)$$

（A = 直線のy切片；B = 直線の傾き；

20

0%の細胞生存率 = 溶媒を含むが、試験項目とニュートラルレッドを含まない細胞。

100%の細胞生存率 = 溶媒とニュートラルレッドを含むが、試験項目を含まない細胞）

【0484】

これにより、試験化学物質の濃度を上昇させながらインキュベーションした細胞の生存率を算出した。クロルプロマジン（HCL）は、実験の陽性対照として機能した。

【0485】

IC₅₀値の算出

全ての計算は、SOFTmax Pro分析ソフトウェアパッケージを使用して行った。

（Molecular Devices – 詳細については、以下を参照：http://www.mbl.edu/jbpc/files/2014/05/SoftMax_Pro_User_Guide.pdf）

30

【0486】

光毒性の判別係数の算出

光毒性の可能性を評価するために、UV曝露を行った場合とそうでない場合に決定したIC₅₀値を比較した。

$$\text{係数} = \text{IC}_{50}(-\text{UV}) / \text{IC}_{50}(+\text{UV})$$

【0487】

光毒性試験化学物質と非光毒性試験化学物質とを区別するために、>5のカットオフ係数を適用した（Liebsch M、Spielmann H、Balls M、Brand M、Doring B、Dupuis J、Holzhuter HG、Klecak G、L. Eplatténier H、Lovell W、Maurer T、Moldenhauer F、Moore L、Pape W、Pfannenbecker U、Potthast JM、De Silva O、Steiling W、Willshaw A. First results of the EC/COLIPA Validation Project. In Vitro Phototoxicity Testing. In: In Vitro Skin Toxicology: Irritation, Phototoxicity, Sensitization; Vol. 10. Alternative Methods in Toxicology, -Eds. Rougier A, Maibach HI, Goldberg AM; Mary Ann Liebert Publ. : New York, USA 1994, pp. 243–251)。

40

50

【0488】

試験した最高濃度であってもマウス線維芽細胞に対して細胞毒性はないが、UV曝露後に細胞生存率の用量依存性の強い低下を示す試験項目も光毒性と見なされる (Spielmann H, Balls M, Dupuis J, Pape WJW, Pechovitch G, Silva DeO, Holzhutter, HG, Clothier R, Desolle P, Gerberick F, Liebsch M, Lowell WW, Maurer T, Pfannenbecker U, Potthast JM, Csato M, Sladowski D, Steiling W, Brantom P. The international EU/COLIPA in vitro phototoxicity validation study: Results of phase I I (blind trial). Part 1: The 3T3 NRU phototoxicity test. Toxicology in Vitro 1998, 12:305-327)。

10

【0489】

試験結果を以下に示すが、本発明の化合物は非常に良好な光毒性プロファイルを示した。

【0490】

【表5】

表5. 本発明の化合物の3T3試験結果

実施例番号	光毒性因子	IC ₅₀ (UV-A) (μg/mL)
5	>1.39	23.3
9	>3.9	26.3
12	>2.53	—
68	1.53	65.9
77	>1.9	52.5
106	>1.67	60.25

20

【0491】

実施例129

アゴニスト誘発マウスループス腎炎疾患モデル

ループス腎炎に対するインビボでの化合物の有効性を評価するために、本発明者らは、TLR7活性化が、二本鎖DNAに対する自己抗体 (抗dsDNA)、IP10などの炎症性サイトカイン、ならびに特に腎臓および脾臓における複数の器官関与のレベルが上昇した、全身性自己免疫症状の発症をもたらす、TLR7アゴニスト誘発性ループス様疾患のマウスモデルを利用した。

30

【0492】

BALB/cマウスは、中国、北京のVital River Laboratories Co., Ltd. から購入した。全てのマウスは7~8週齢の雌であった。疾患を誘発するために、動物を、20μLのアセトンに溶解した100μgのResiquimod (R848) で週に3回、右耳を局所処置した。化合物またはビヒクル処置を、1日1回、同じ日であれば、エピクタヌスR848処置の30分前に経口投与した。

40

【0493】

血液サンプルを週に1回採取して、血清中の二本鎖DNAおよび複数のサイトカインに対する自己抗体のレベルを測定した。血清中の総抗dsDNA免疫グロブリンを、市販のELISAアッセイ (カタログ番号5110、Alpha Diagnostic Int'l Inc.) を用いて製造者の説明書にしたがって測定した。血清中のサイトカインレベルを、ProcartaPlexイムノアッセイキット (カタログ番号PPX-08-MXNKR2Z、Thermo Fisher) を用いて測定した。具体的には、予め混合した磁気捕捉ビーズ10μLをDropArray DA-ビーズプレート (カタログ番号969-CC-BD-05、Curiox) に添加した。洗浄後、10μLの希釈血

50

清（1：5）をDAビーズプレート上で4℃にて一晩インキュベーションした。3回洗浄した後、室温で60分間インキュベーションしながら、5μLの予め混合した検出抗体をプレートに添加した。洗浄後、室温で30分間インキュベーションしながらストレプトアビジン-PE 10μLを添加した。次いで、ビーズを55μLの読み取り緩衝液に再懸濁した。Luminex 200（Millipore）を用いてサンプルを分析した。

【0494】

代謝ケージに24時間収容した動物を用いて尿サンプルを週に一回採取し、Roche Cobas 6000 Chemistry Analyzer（Roche Diagnostics, Mannheim, Germany）を用いて尿アルブミン（UALB）、尿クレアチニン（UCR）および尿総タンパク質（UTP）の測定に供した。

10

【0495】

腎臓組織病理学を評価するために、腎臓サンプルを中性緩衝ホルマリンで固定し、パラフィンに包埋した。薄切切片をヘマトキシリンおよびエオシン、ならびに過ヨウ素酸-シッフで染色した。次いで、病理学者は、サンプルを盲検的に検査し、全糸球体腎炎スコア、糸球体スコアの合計、炎症スコア、PASスコア、および尿細管タンパク質スコアで半定量的に糸球体病変を等級分けした。

【0496】

具体的には、0-6の糸球体スコアは、皮質の外側半分の糸球体の評価、およびこの領域で遭遇する最も頻繁なグレードに基づいた。グレード1：最小増加した細胞充実性および／またはメサンギウム増殖；グレード2：軽度増加した細胞充実性およびメサンギウム増殖の；グレード3：中程度増加した細胞充実性ならびに大部分の罹患糸球体における顕著なメサンギウム増殖および／または毛細血管増殖のいくつかの領域；グレード4：顕著に増加した細胞充実性ならびにいくつかの領域の顕著なメサンギウム増殖および／または大部分の罹患糸球体における毛細血管増殖；稀な硬化性糸球体；壁細胞の肥大を有し得る；グレード5：25%未満の糸球体硬化および／またはほとんどの罹患糸球体における毛細管増殖を有する；グレード6：25%を超える糸球体硬化性-部分的に房細胞充実性の低下+/-糸球体周囲線維症+/-壁細胞の肥大によって特徴付けられる。

20

【0497】

0-3の炎症スコアは、炎症領域の数およびサイズの両方に基づいた。

【0498】

0-3のPASスコアは、皮質の外側半分における糸球体メサンギウム基質の染色増加の存在に基づいた。グレード1：散在した糸球体のメサンギウム染色最小増加；グレード2：より多くの糸球体に影響を及ぼすメサンギウムのより広範な増殖（したがってPAS染色）；グレード3：大部分の糸球体におけるメサンギウムの顕著な拡大。

30

【0499】

尿細管タンパク質スコア0-3は、タンパク質性液体を含有する尿細管の割合に基づいた。グレード1：25%未満の尿細管が罹患；グレード2：25から50%の尿細管が罹患；グレード3：50%超の尿細管が罹患。脾臓を採取し、試験終了時に秤量して、脾腫を評価した。

【0500】

40

R848アゴニスト誘発マウスループス腎炎疾患モデルにおける実施例106の重要な知見は以下の通りである：

a. 実施例106は、10mg/kgで、1週間の処置後に血清中のインターフェロンγ誘導性タンパク質10（IP-10）の産生を阻害した（図3A参照）；

b. 10mg/kgでの実施例106は、2週間の処置後に血清中の抗dsDNA自己抗体のレベルを有意に低下させる（図3B参照）；

c. 10mg/kgの実施例106は、5週間の治療後にR848誘発性タンパク尿の増加はないという明確な証拠があり、腎臓損傷の予防における利益を実証した（図3C参照）。

d. 10mg/kgの実施例106は、6週間の処置後において、脾臓における免疫細胞

50

胞の過剰活性化を抑制し、したがって、健康な動物の脾臓と比較して、正常体重のこのモデルにおいて脾腫を予防した（図 3 D 参照）。

【 0 5 0 1 】

まとめると、上述の実験所見は、全身性エリテマトーデス（S L E）、ループス腎炎（L N）の処置における実施例 1 0 6、および潜在的な本発明の化合物の良好な治療的可能性を実証している。

10

20

30

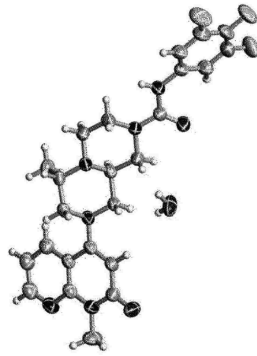
40

50

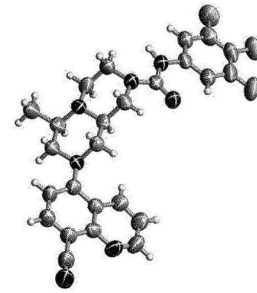
【図面】

【図 1】

ケース 35411

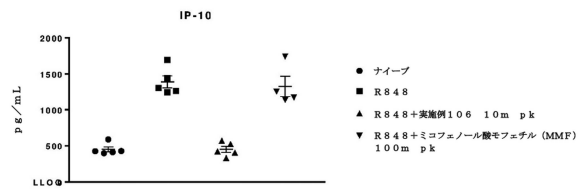


【図 2】

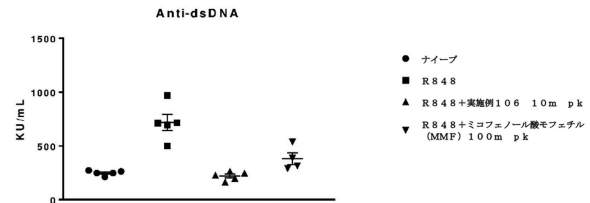


10

【図 3 A】

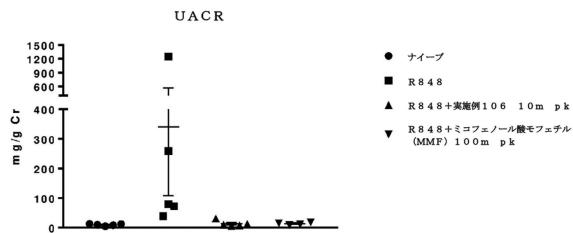


【図 3 B】

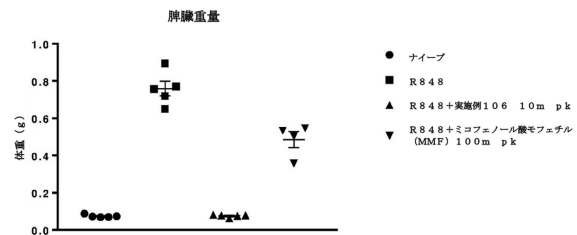


20

【図 3 C】



【図 3 D】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	31/4995 (2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
		A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/078225

(32)優先日 令和2年3月6日(2020.3.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(72)発明者 チャン, ジーウェイ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 チャン, ジーセン

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 シェン, ホン

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 リウ, ヨンフウ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 リウ, ヤーフェイ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 リウ, ハイシア

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 コウ, ブーユ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 デイ, ファビアン

スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ダイ, リュエ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

(72)発明者 ジュ, リヌオ

中華人民共和国、シャanghai 201203、カイルン・ロード、レーン 720、ビルディング
ナンバー5、シー／オー ロシュ・アール・アンド・ディー・センター (チャイナ) ・リミテッド

審査官 薄井 慎矢

(56)参考文献 特表2018-537501 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)