

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7579816号
(P7579816)

(45)発行日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(24)登録日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(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 0

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/4985(2006.01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 17 (全169頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-575442(P2021-575442)

(86)(22)出願日 令和2年7月3日(2020.7.3)

(65)公表番号 特表2022-538019(P2022-538019
A)

(43)公表日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/100037

(87)国際公開番号 WO2021/000925

(87)国際公開日 令和3年1月7日(2021.1.7)

審査請求日 令和5年6月7日(2023.6.7)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/094749

(32)優先日 令和1年7月4日(2019.7.4)

(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/CN2019/123268

(32)優先日 令和1年12月5日(2019.12.5)

最終頁に続く

(73)特許権者 514164650

ベイジーン リミテッド

英国領ケイマン諸島 グランド ケイマン

カマナ ベイ ソラリス アベニュー 94

ムーラント オザネス コーポレイト サ

ービスズ (ケイマン) リミテッド内

(74)代理人 110002871

弁理士法人坂本国際特許商標事務所

(72)発明者 リ、ジン

中華人民共和国 ベイジン 102206

、チャンピン、チョングアンクン ライフ

サイエンス パーク、サイエンス パーク

ロード、ナンバー 30

(72)発明者 ワン、チウェイ

中華人民共和国 ベイジン 102206

最終頁に続く

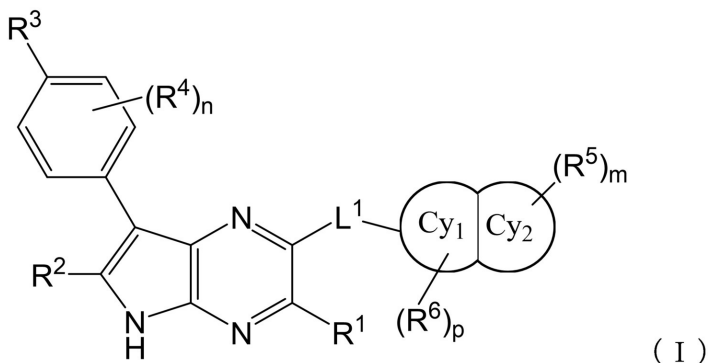
(54)【発明の名称】 H P K 1 阻害剤としてのピロロ [2, 3-b] ピラジン及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【化1】



(I)

〔式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して水素、ハロゲン又は-C₁-8アルキルであり、
nが、0、1、2、3又は4であり、R³は、-C₁-8アルキル、-C₁-8アルキル-ヘテロシクリル、-C₁-8アルキル-シクロアルキル又は-CONR^{3a}R^{3b}であり、前記-C₁-8アルキル、-C₁-8

アルキル-ヘテロシクリル又は $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキルは、少なくとも1つの置換基 R^{3d} によって任意選択で置換され、 R^{3d} は、独立して $-C_{1-8}$ アルキル及び $-OR^{3f}$ から選択され、 R^{3f} は、各々独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、前記 $-C_{1-8}$ アルキルは、それぞれ少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、 R^{3e} は、独立して $-CN$ 、 $-OR^{3f}$ 、並びに窒素及び酸素から選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択され、 R^{3f} は、各々独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

又は、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素から選択される1つ若しくは2つの追加のヘテロ原子を環員として含む3～12員環を形成し、前記環は、1つ若しくはそれ以上の置換基 R^{3e} によって置換され又は置換されず、 R^{3e} は、独立してオキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{3f}$ 又は $-NR^{3f}R^{3g}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキルは、1つ若しくはそれ以上のハロゲンによって置換され又は置換されず、 R^{3f} 及び R^{3g} は、それぞれ独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

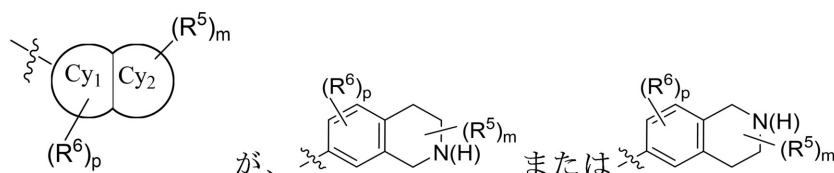
又は、 R^{3a} は、 $-NR^{3a}R^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素から独立して選択される1つ若しくは2つの追加のヘテロ原子を環員として含む3～12員環を形成し、前記環は、1つ若しくはそれ以上の置換基 R^{3e} によって置換され又は置換されず、 R^{3e} は、独立してオキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{3f}$ 又は $-NR^{3f}R^{3g}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキルは、1つ若しくはそれ以上のハロゲンによって置換され又は置換されず、 R^{3f} 及び R^{3g} は、それぞれ独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

R^4 は、それぞれ独立してハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{3a}$ 又は $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキルは、1つ若しくはそれ以上の置換基 R^{3d} によって置換され又は置換されず、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} は、それぞれ独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{3d} は、それぞれ独立してハロゲン又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、又は R^4 は、 $-NR^{3a}R^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

又は、 R^3 及び R^4 は、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合している前記2つの介在炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ若しくは2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む5～8員環を形成し、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、 R^{3e} は、それぞれ独立して $-C_{1-8}$ アルキル及びオキソから選択され、

L^1 は、単結合、又は C_{1-8} アルキレンであり、

【化2】



であり、 p は、0、1、2又は3であり、 m は、0、1、2、3又は4であり、

R^6 は、それぞれ独立して $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{6a}$ 又は $-NR^{6a}R^{6b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキルは、それぞれ少なくとも1つの置換基 R^{6d} によって任意選択で置換され、 R^{6a} 及び R^{6b} は、それぞれ独立して、水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{6d} は、それぞれ独立して $-OR^{6f}$ 、ハロゲン又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{6f} は、水素であり、

R^5 は、それぞれ独立して $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 又は $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル

ル、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールは、それぞれ少なくとも1つの置換基 R^{5d} によって任意選択で置換され、

R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 $-C_{1-8}$ アルキル- $-C_{1-8}$ アルコキシ、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 $-C_{1-8}$ アルキル- $-C_{1-8}$ アルコキシ、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、それぞれ少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、

又は、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それらが結合している原子（複数可）と一緒にあって、窒素、酸素、硫黄、 SO 及び SO_2 から独立して選択される0つ、1つ若しくは2つの追加のヘテロ原子を環員として含む3～12員環を形成し、前記環は、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、

R^{5d} 及び R^{5e} は、それぞれ独立してオキソ、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-COR^{5f}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-C(=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}COR^{5g}$ 、 $-NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}CO_2R^{5h}$ 、 $-NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5h}SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 又は $-NR^{5f}SO_2R^{5g}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、それぞれハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{5i}$ 、 $-NR^{5i}R^{5j}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから独立して選択される少なくとも1つの置換基によって置換され又は置換されず、

R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 及び R^{5j} は、それぞれ独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルコキシ- $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである。]

【請求項2】

R^3 が、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～8員の単環式環又は7～12員の二環式スピロ環を形成し、前記環は、窒素及び酸素から独立して選択される1つ若しくは2つの追加のヘテロ原子を環員として含む、請求項1に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項3】

R^4 が、それぞれ独立してハロゲン、メチル、 $-CN$ 、 $-OR^{3a}$ 又は $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} が、それぞれ独立して水素又はメチルである、請求項1又は2に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項4】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、及び／又は L^1 が、単結合である、請求項1に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項5】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して水素又はメチルである、請求項4に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項6】

R^3 が、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} が、それぞれ独立して水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルである、請求項1、2、4及び5

10

20

30

40

50

【化 6】

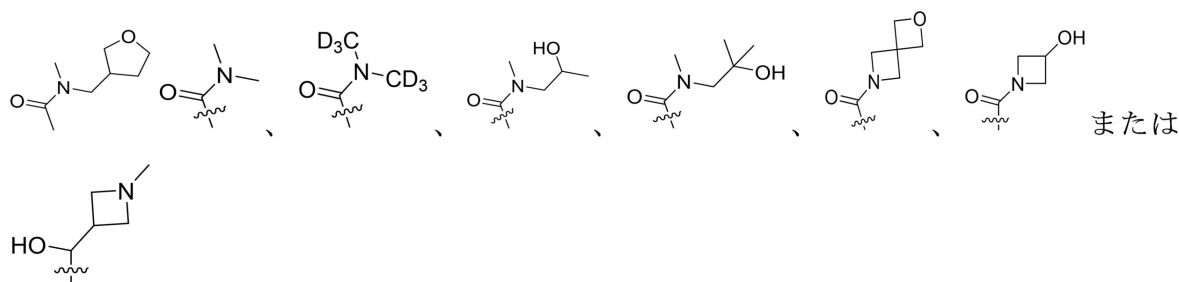


【化 7】



50

【化 8】

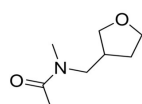


10

から選択され、 R^4 が、メチル、F、OH、CN、 $-CHF_2$ 又は $-NHCOCH_3$ であり；又は

b) n が 2 であり、 R^3 が、

【化 9】

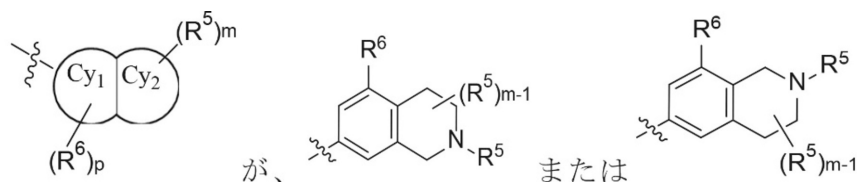


であり、 R^4 が F である、請求項 8 に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

20

【請求項 10】

【化 18】



であり、 m が、1、2、3 又は 4 であり、

R^5 がそれぞれ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-CONR^3aR^3b$ 、 $CH_2CONR^5aR^5b$ 、 $-CH_2CH_2CONR^5aR^5b$ 、 $-NR^5aR^5b$ 、 $-CH_2NR^5aR^5b$ 、及び $-CH_2CH_2NR^5aR^5b$ から独立して選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、少なくとも 1 つの R^5d によって任意選択で置換され、

30

R^6 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^6a$ 、及び $-NR^6aR^6b$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも 1 つの置換基 R^6d によって任意選択で置換され、

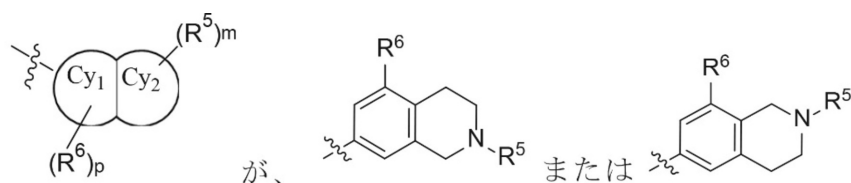
R^6a 及び R^6b がそれぞれ、水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、

R^6d が、それぞれ独立してハロゲン、又は $-C_{1-8}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

40

【請求項 11】

【化 19】



であり、 R^5 は、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、1-メチルプロピル、又は t -ブチルであり、 R^6 は、 $-CH_3$ 、 $-$

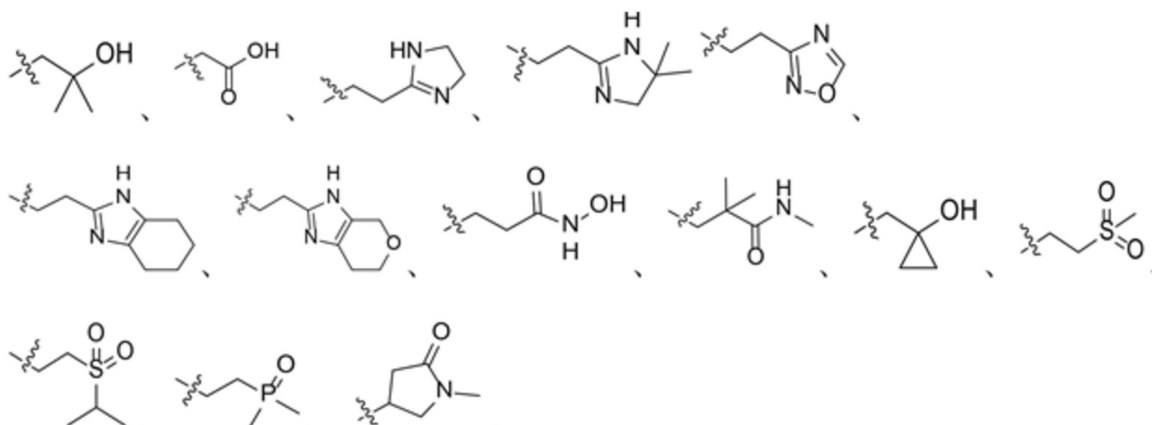
50

OCH_3 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ である、請求項10に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項12】

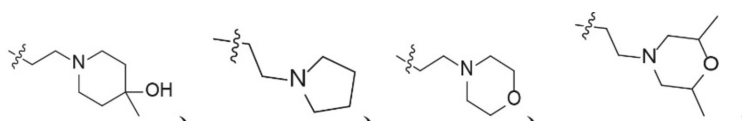
R^5 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、

【化20】



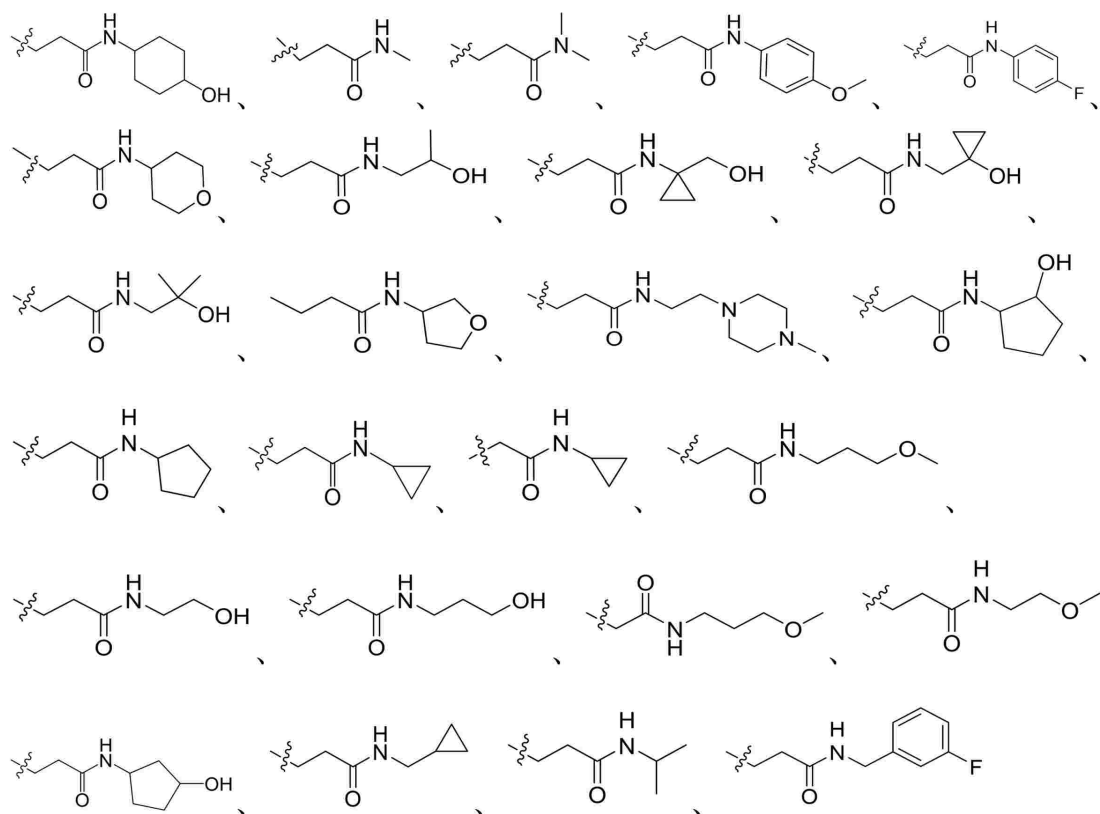
10

【化21】



20

【化22】

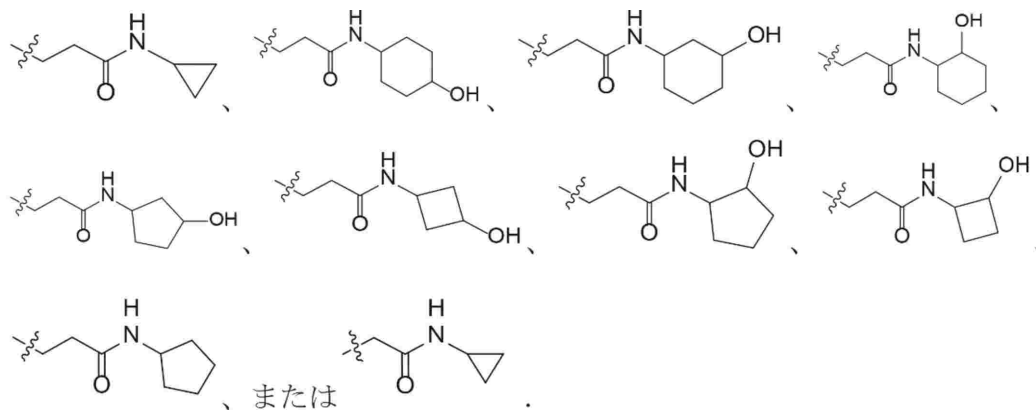


30

40

50

【化 2 3】

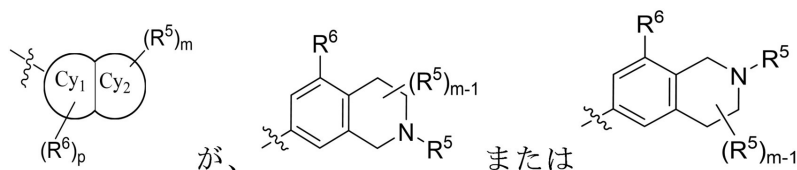


10

である、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項 1 3】

【化 2 7】

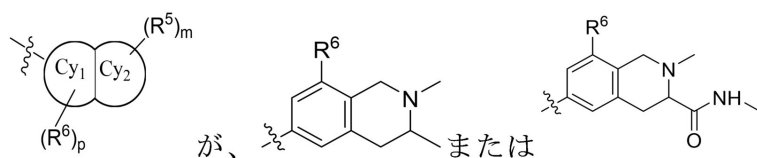


20

であり、 m が 2 であり、 R^5 が、それぞれ独立して $-C_{1-8}$ アルキル又は $-CONR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5a} 及び R^{5b} が、水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^6 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{6a}$ 、及び $-NR^{6a}R^{6b}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも 1 つの置換基 R^{6d} によって任意選択で置換され、 R^{6a} 及び R^{6b} が、それぞれ水素又は $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{6d} が、それぞれ独立してハロゲン又は $-C_{1-8}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

【請求項 1 4】

【化 2 8】



30

であり、 R^6 が、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

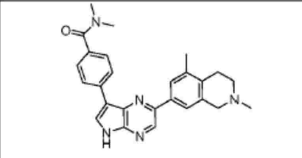
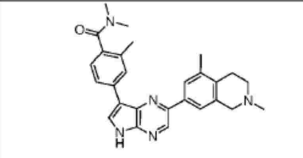
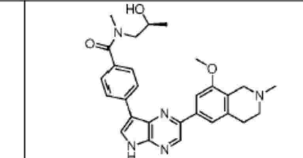
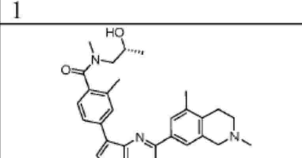
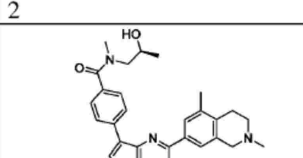
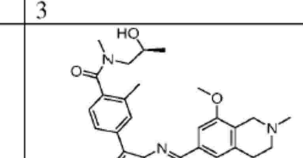
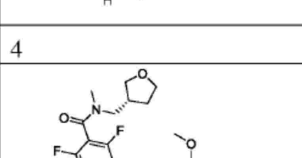
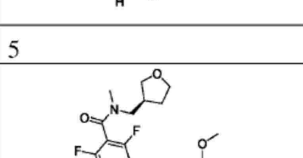
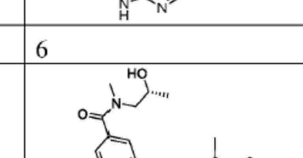
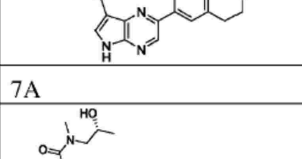
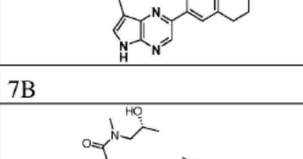
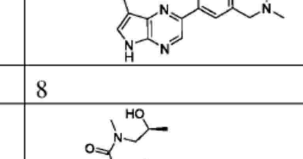
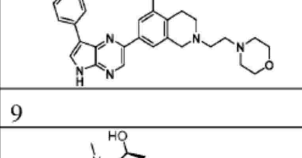
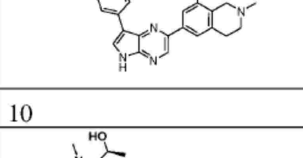
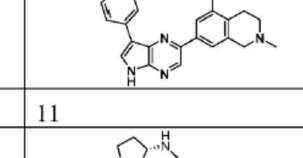
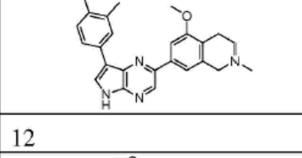
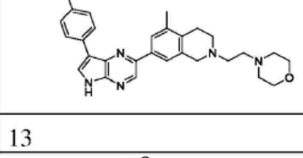
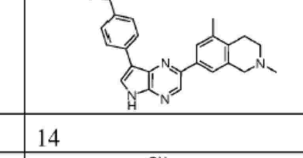
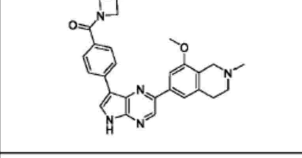
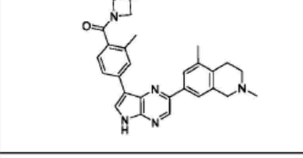
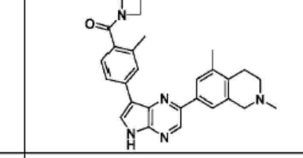
40

【請求項 1 5】

下記のものから選択される化合物、若しくはその医薬的に許容可能な塩又はその立体異性体。

50

【表 1 - 1】

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7A	7B	8
		
9	10	11
		
12	13	14
		
15	16	17
		
18	19	20

10

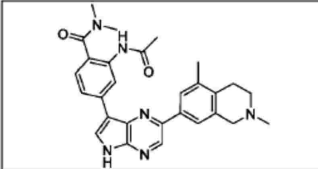
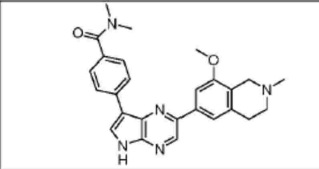
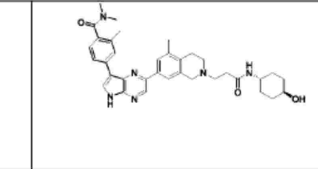
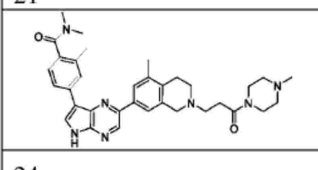
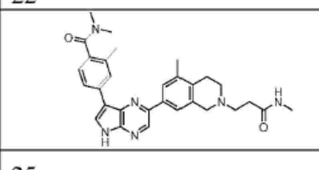
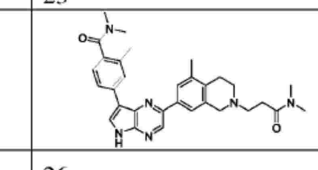
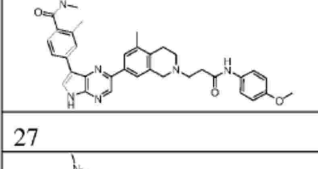
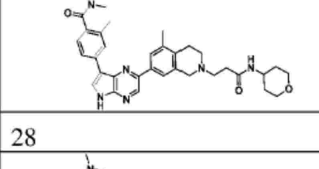
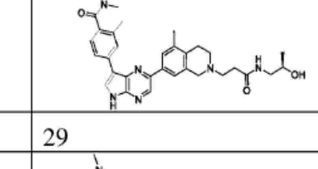
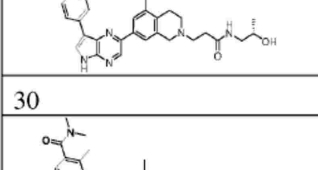
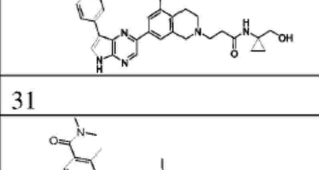
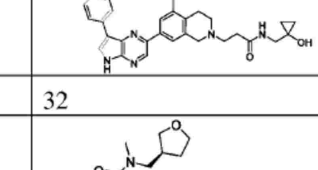
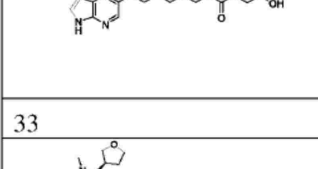
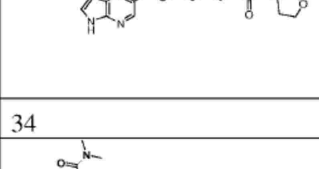
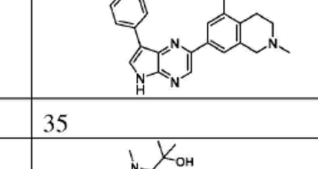
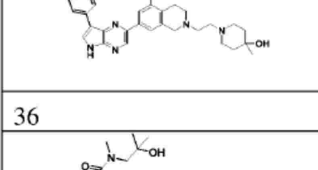
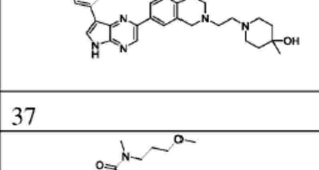
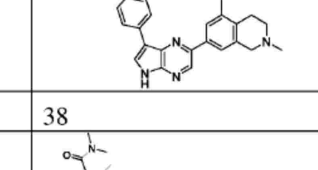
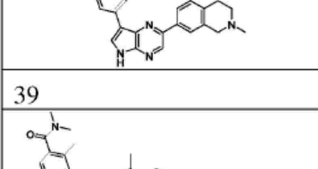
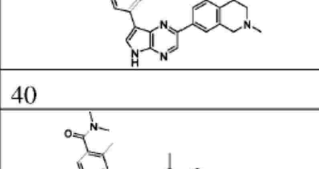
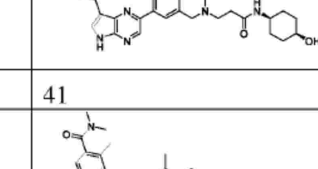
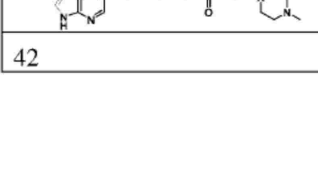
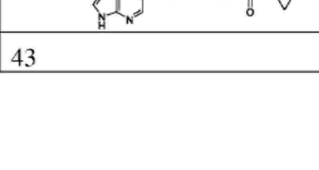
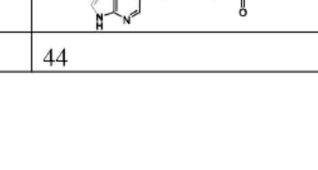
20

30

40

50

【表 1 - 2】

		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41
		
42	43	44

10

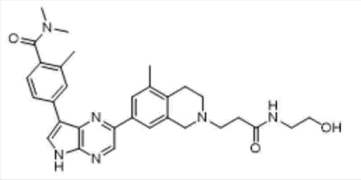
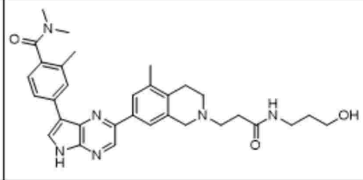
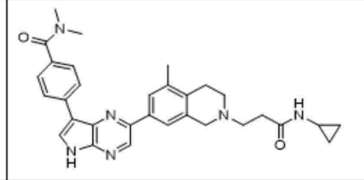
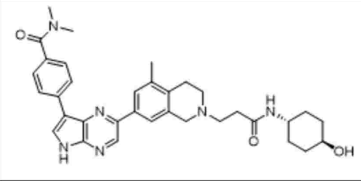
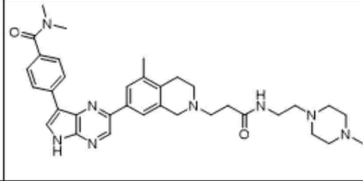
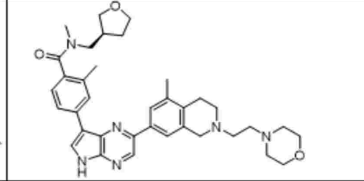
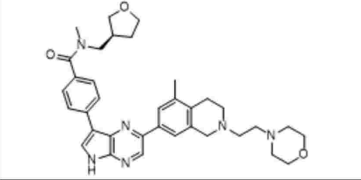
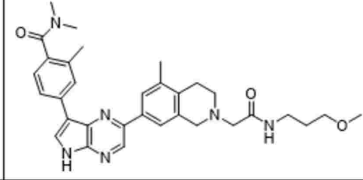
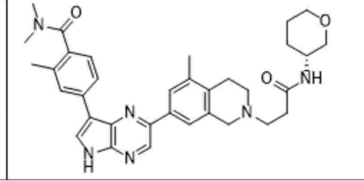
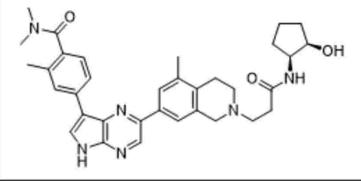
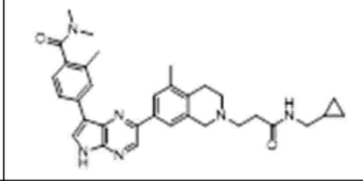
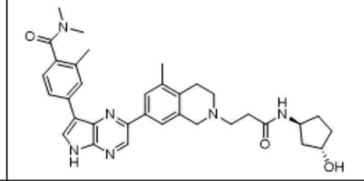
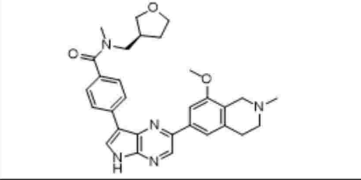
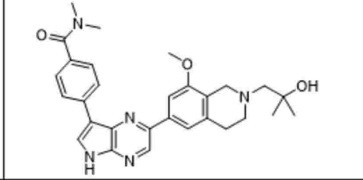
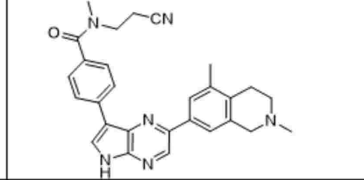
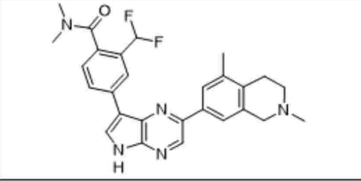
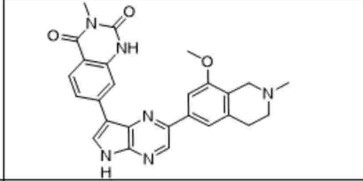
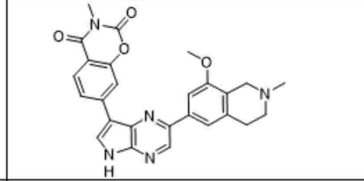
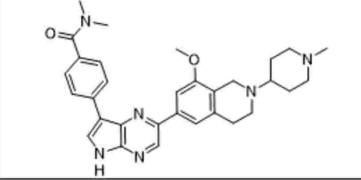
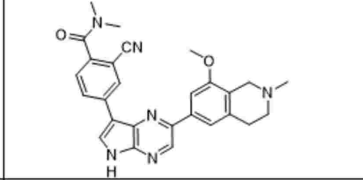
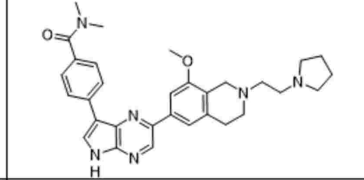
20

30

40

50

【表 1 - 3】

		
45	46	47
		
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		
63	64	65

10

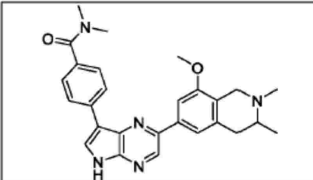
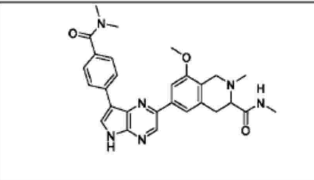
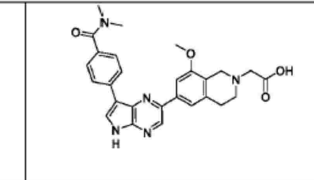
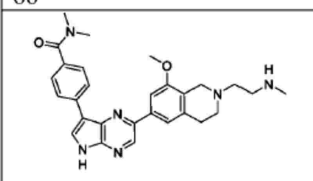
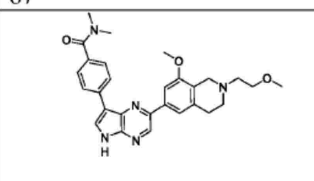
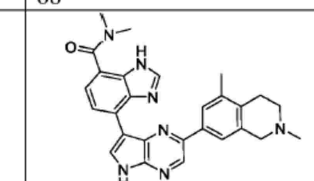
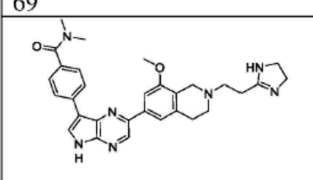
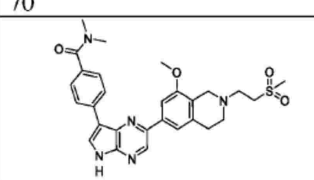
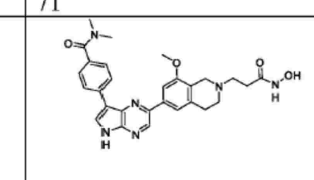
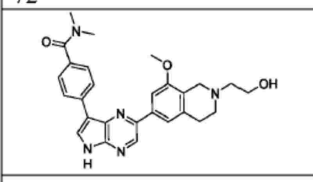
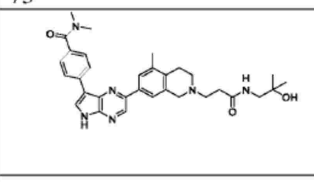
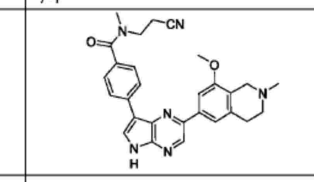
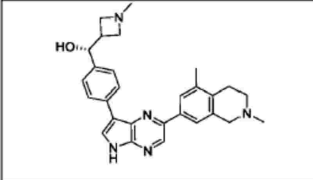
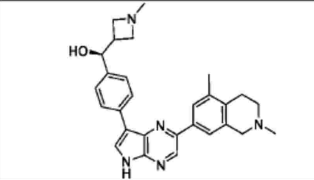
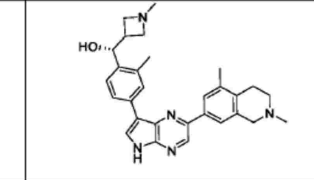
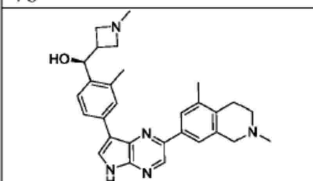
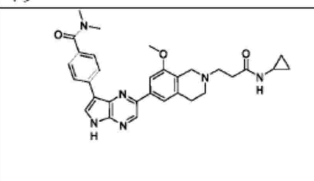
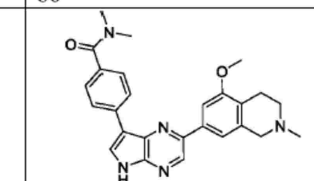
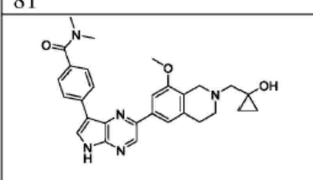
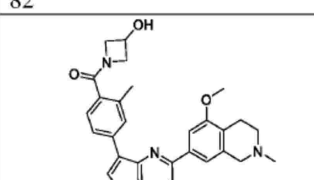
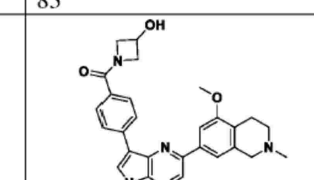
20

30

40

50

【表 1 - 4】

		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		
81	82	83
		

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

84	85	86
87	88	89
90	91	92
93	94	95
96	97	98
99	100	101
102	103	104
105	106	107

10

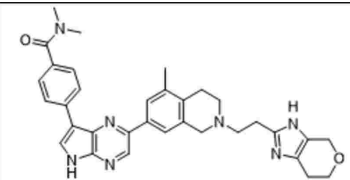
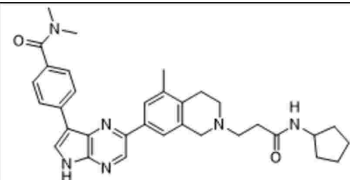
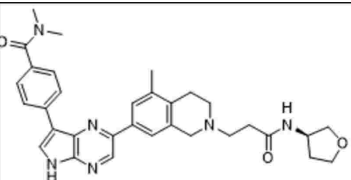
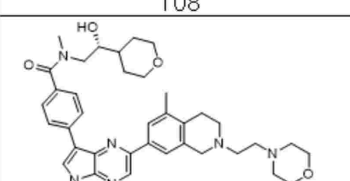
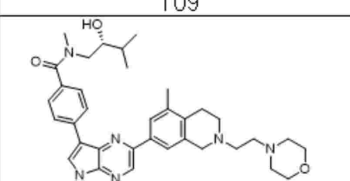
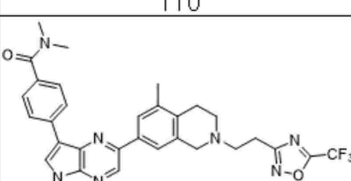
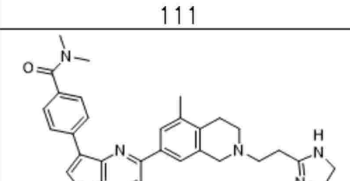
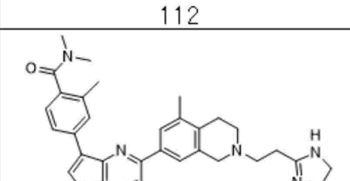
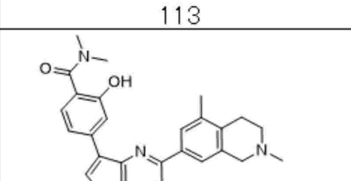
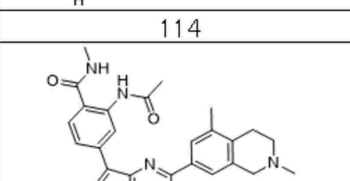
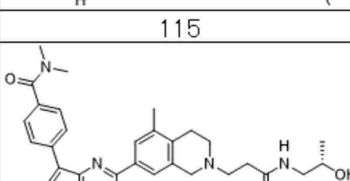
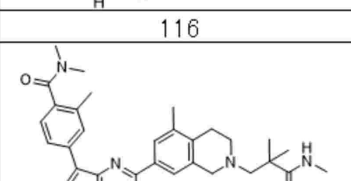
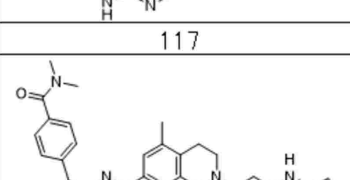
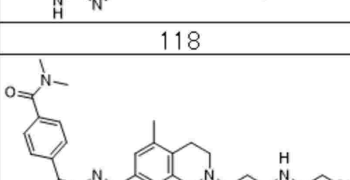
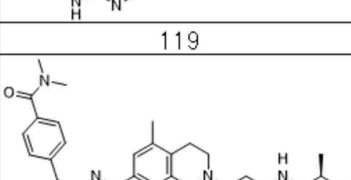
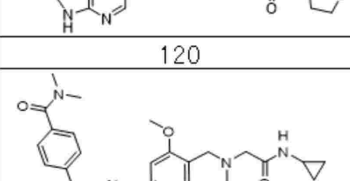
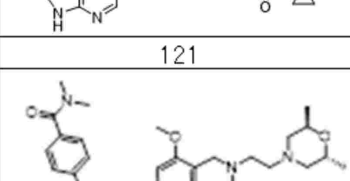
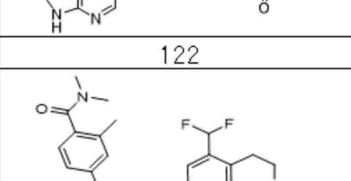
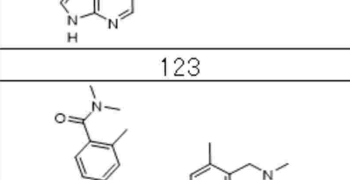
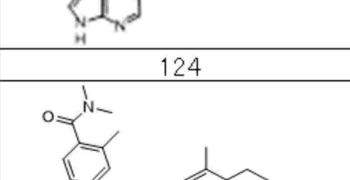
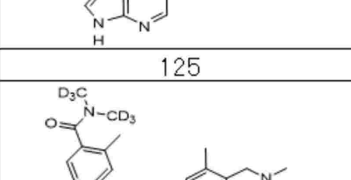
20

30

40

50

【表 1 - 6】

		
108	109	110
		
111	112	113
		
114	115	116
		
117	118	119
		
120	121	122
		
123	124	125
		
126	127	128

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の化合物、若しくはその立体異性体又はその医薬的に許容可能な塩と、医薬的に許容可能な医薬品添加物を含む医薬組成物。

【請求項 17】

がんを治療するための、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の化合物、若しくはその立体異性体又はその医薬的に許容可能な塩を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本明細書では、化合物ならびにその組成物及び使用方法が開示される。本明細書に開示の化合物は、造血前駆細胞キナーゼ1（HPK1）活性を調節（例えば、阻害）するものであり、がんを含むさまざまな疾患の処置において有用である。

【背景技術】

【0002】

HPK1は、さまざまな免疫細胞の多様な機能を制御し、そのキナーゼ活性は、T細胞受容体（TCR）[Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4) : pp. 399-408]、B細胞受容体（BCR）[Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4) : pp. 399-408]、トランスフォーミング増殖因子受容体（TGF- β R）[Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272 (36) : pp. 22771-5、Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274 (19) : pp. 13133-8]、またはGs共役型PGE2受容体（EP2及びEP4）[Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166 (7) : pp. 4689-96]の活性化時に誘導されることが示されている。HPK1が過剰発現すると、AP-1依存性の遺伝子転写がTCR誘導性に活性化されることがキナーゼ依存性様式で抑制され、このことは、Erk MAPK経路の抑制にHPK1が必要であることを示唆しており[Liou J., et al., Immunity, 2000. 12 (4) : pp. 399-408]、この遮断は、TCR誘導性のIL-2遺伝子転写を負に制御する抑制機構であると考えられている[S. Sawasdikosol., et al., Immunol Res, 2012. 54 : pp. 262-265]。

【0003】

インビトロのHPK1-/-T細胞では、TCR活性化の閾値が低下し、その増殖は強固であり、Th1サイトカインの産生量が増加しており、HPK1-/-マウスでは、重度化した自己免疫症状が生じる[S. Sawasdikosol., et al., Immunol Res, 2012. 54 : pp. 262-265]。ヒトでは、乾癬性関節炎患者の末梢血単核球または全身性エリテマトーデス（SLE）患者のT細胞においてHPK1が下方制御されており[Batliwalla F. M., et al., Mol Med, 2005. 11 (1-12) : pp. 21-9]、このことによって、HPK1活性の減弱化が患者の自己免疫に寄与し得ることが示された。さらに、HPK1は、T細胞依存性の機構を介して抗腫瘍免疫も制御し得る。PGE2産生ルイス肺癌腫瘍モデルでは、HPK1ノックアウトマウスにおける腫瘍発生が野生型マウスと比較して緩徐化した[U.S.特許出願第2007/0087988号]。HPK1欠損T細胞は、腫瘍の増殖及び転移の制御において野生型T細胞と比較して有効性の高いものであった[Alzabin, S., et al., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59 (3) : pp. 419-29]。同様に、HPK1ノックアウトマウスに由来するBMDcは、T細胞応答を開始してルイス肺癌を根絶する上での有効性が野生型BMDcと比較して高いものであった[Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182 (10) : pp. 6187-94]。全体として、HPK1は、抗腫瘍免疫を増強するための有望な標的であり得る。

【0004】

HPK1調節物質として、WO2016205942ではベンゾイミダゾールが開示され、WO2018049152A1ではピラゾロピリジンが開示され、WO2018049191A1ではピラゾロピリドンが開示され、WO2008124849、WO2018049200A1、及びWO2018049214A1ではピラゾロピリジンが開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、がんの処置において有用な新たなHPK1キナーゼ阻害剤を提供する必

10

20

30

40

50

要がある。

【課題を解決するための手段】

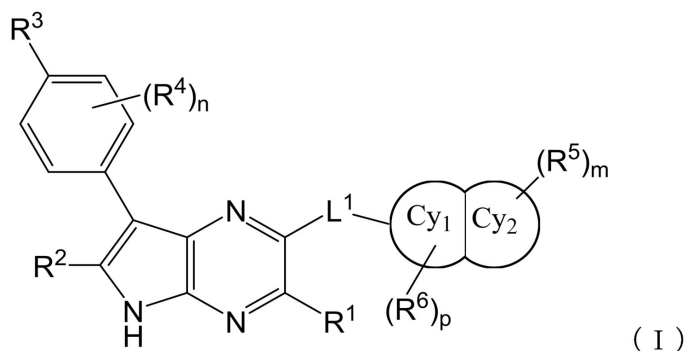
【0006】

第1の態様では、式(I)のピロロ[2,3-b]ピラジン誘導体及び使用方法が本明細書に開示される。第1の実施形態は、下記の態様を構成する：

【0007】

態様1：式(I)

【化1】



の化合物もしくはその医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体であって、
式中、

R^1 及び R^2 がそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^bR^c$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aSONR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 、または $-NR^aSO_2R^b$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールによって任意選択で置換され、

R^a 、 R^b 、及び R^c がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

n が、0、1、2、3、または4であり、

R^3 及び R^4 が、その各存在につき、独立して、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-SO_2R^{3a}$ 、 $-SO_2NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-COR^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}SONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}SO_2NR^{3b}R^{3c}$ 、もしくは $-NR^{3a}SO_2R^{3b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{3d} によって任意選択で置換され、または R^3 及び R^4 が、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合している前記2つの介在炭素原子と一緒にすることで、窒素、酸素、もしくは任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、もしくは2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む5～8員環を形成し、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、

あるいは、2つの R^4 が、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合

している前記2つの介在炭素原子と一緒にすることで、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、または2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む5～8員環を形成し、

R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、前記 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、または

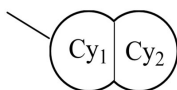
(R^{3a} 及び R^{3b})、(R^{3b} 及び R^{3c})、もしくは(R^{3c} 及び R^{3a})が、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって3～12員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、もしくは任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、もしくは2つの追加のヘテロ原子を環員（複数可）として含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、

R^{3d} 及び R^{3e} がそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{3f}$ 、 $-SO_2R^{3f}$ 、 $-SO_2NR^{3f}R^{3g}$ 、 $-COR^{3f}$ 、 $-CO_2R^{3f}$ 、 $-CONR^{3f}R^{3g}$ 、 $-C(=NR^{3f})NR^{3g}R^{3h}$ 、 $-NR^{3f}R^{3g}$ 、 $-NR^{3f}COR^{3g}$ 、 $-NR^{3f}CONR^{3g}R^{3h}$ 、 $-NR^{3f}CO_2R^{3f}$ 、 $-NR^{3f}SONR^{3f}R^{3g}$ 、 $-NR^{3f}SO_2NR^{3g}R^{3h}$ 、または $-NR^{3f}SO_2R^{3g}$ であり、前記 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-OR^{3i}$ 、 $-NR^{3i}R^{3j}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択される少なくとも1つの置換基によって任意選択で置換され、

R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、及び R^{3j} がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 C_1-8 アルコキシ $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

L^1 が、単結合、アルキレン、シクロアルキレン、 $*^1-O-アルキレン-^{**1}$ 、 $*^1-アルキレン-O-^{**1}$ 、 $*^1-NH-アルキレン-^{**1}$ 、 $*^1-アルキレン-NH-^{**1}$ 、 $*^1-NHC(O)-^{**1}$ 、 $*^1-C(O)NH-^{**1}$ 、アルケニレン、またはアルキニレンであり、 $*^1$ が、 Cy_1 への結合位置を指し、 ^{**1} が、ピロロ[2,3-b]ピラジン環への結合位置を指し、

【化2】



が、縮合ヘテロシクリル、縮合ヘテロアリール、縮合アリール、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、または縮合シクロアルキニルであり、

【化3】



が、 R^6 によって任意選択で置換され、

p が、0、1、2、3、4であり、

【化4】



が、 R^5 によって任意選択で置換され、 m が、0、1、2、3、4であり、

R^5 が、その各存在につきそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-POR^{5a}R^{5b}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}SO_2NR^{5b}R^{5c}$ 、もしくは $-NR^{5a}SO_2R^{5b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{5d} によって任意選択で置換され、または2つの R^5 が、それらが結合している原子と一緒に（但し、結合価理論に適合することが条件である）、4員環、5員環、6員環、7員環、もしくは8員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、もしくは任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、もしくは2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、

10

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{1-8} アルコキシ、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、 $-C_{1-8}$ アルキル- C_{1-8} アルコキシ、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、

20

$(R^{5a}$ 及び $R^{5b})$ 、 $(R^{5b}$ 及び $R^{5c})$ 、または $(R^{5c}$ 及び $R^{5a})$ が、それらが結合している原子（複数可）と一緒に3～12員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、または2つの追加のヘテロ原子を環員（複数可）として含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、

30

R^{5d} 及び R^{5e} がそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-COR^{5f}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-C(=NR^{5h})NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}COR^{5g}$ 、 $-NR^{5h}CONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5f}CO_2R^{5h}$ 、 $-NR^{5h}SONR^{5f}R^{5g}$ 、 $-NR^{5h}SO_2NR^{5f}R^{5g}$ 、または $-NR^{5f}SO_2R^{5g}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{5i}$ 、 $-NR^{5i}R^{5j}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択される少なくとも1つの置換基によって任意選択で置換され、

40

R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、及び R^{5j} がそれぞれ、独立して、水素、オキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^6 が、その各存在につきそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6a}$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-COR^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C(=NR^{6a})NR^{6b}R^{6c}$ 、 $-CH_2CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C$

50

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{COR}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{CONR}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{CO}_2\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{SONR}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{NR}^{6a}\text{SO}_2\text{NR}^{6b}\text{R}^{6c}$ 、もしくは $-\text{NR}^{6a}\text{SO}_2\text{R}^{6b}$ であり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{6d} によって任意選択で置換され、または2つの R^{6g} が、それらが結合している原子と一緒に（但し、結合価理論に適合することが条件である）、4員環、5員環、6員環、7員環、もしくは8員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、もしくは任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、もしくは2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{6e} によって任意選択で置換され、

10

R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} がそれぞれ、独立して、水素、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、 C_{1-8} アルコキシ $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも1つの置換基 R^{6e} によって任意選択で置換され、

（ R^{6a} 及び R^{6b} ）、（ R^{6b} 及び R^{6c} ）、または（ R^{6c} 及び R^{6a} ）が、それらが結合している原子（複数可）と一緒に3～12員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される0つ、1つ、または2つの追加のヘテロ原子を環員（複数可）として含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{6e} によって任意選択で置換され、

20

R^{6d} 及び R^{6e} がそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{6f}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{COR}^{6f}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{CONR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{6h})\text{NR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{NR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{NR}^{6f}\text{COR}^{6g}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{CONR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{NR}^{6f}\text{CO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{SONR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{SO}_2\text{NR}^{6f}\text{R}^{6g}$ 、または $-\text{NR}^{6f}\text{SO}_2\text{R}^{6g}$ であり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{OR}^{6i}$ 、 $-\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択される少なくとも1つの置換基によって任意選択で置換され、

30

R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、及び R^{6j} がそれぞれ、独立して、水素、オキソ、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルコキシ $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、前記化合物もしくはその医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体。

【0008】

態様2： R^1 及び R^2 がそれぞれ、水素または $-\text{C}_{1-8}$ アルキル（好ましくは、水素またはメチル）である、態様1に記載の化合物。

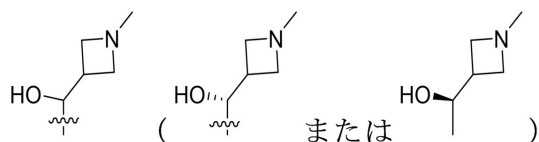
40

【0009】

態様3： R^3 が、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルヘテロシクリル、または $-\text{C}_{1-8}$ アルキルシクロアルキルであり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルヘテロシクリル、または $-\text{C}_{1-8}$ アルキルシクロアルキルが、少なくとも1つの置換基 R^{3d} によって任意選択で置換され、 R^{3d} が、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルまたは $-\text{OR}^{3f}$ から独立して選択され、 R^{3f} がそれぞれ、独立して、水素、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルである、態様1または態様2に記載の化合物。好ましくは、 R^3 は、

50

【化5】



である。

【0010】

態様4： R^3 が、 $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、独立して、水素または $-\text{C}_{1-8}$ アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル）であり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルがそれぞれ、水素、 $-\text{OR}^{3f}$ 、 CN 、窒素、酸素から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む3～7員ヘテロシクリル（例えば、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、またはピロリジニル）から選択される少なくとも1つの置換基によって置換され、 R^{3f} が、水素または $-\text{C}_{1-8}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル）から選択される、態様1または態様2に記載の化合物。

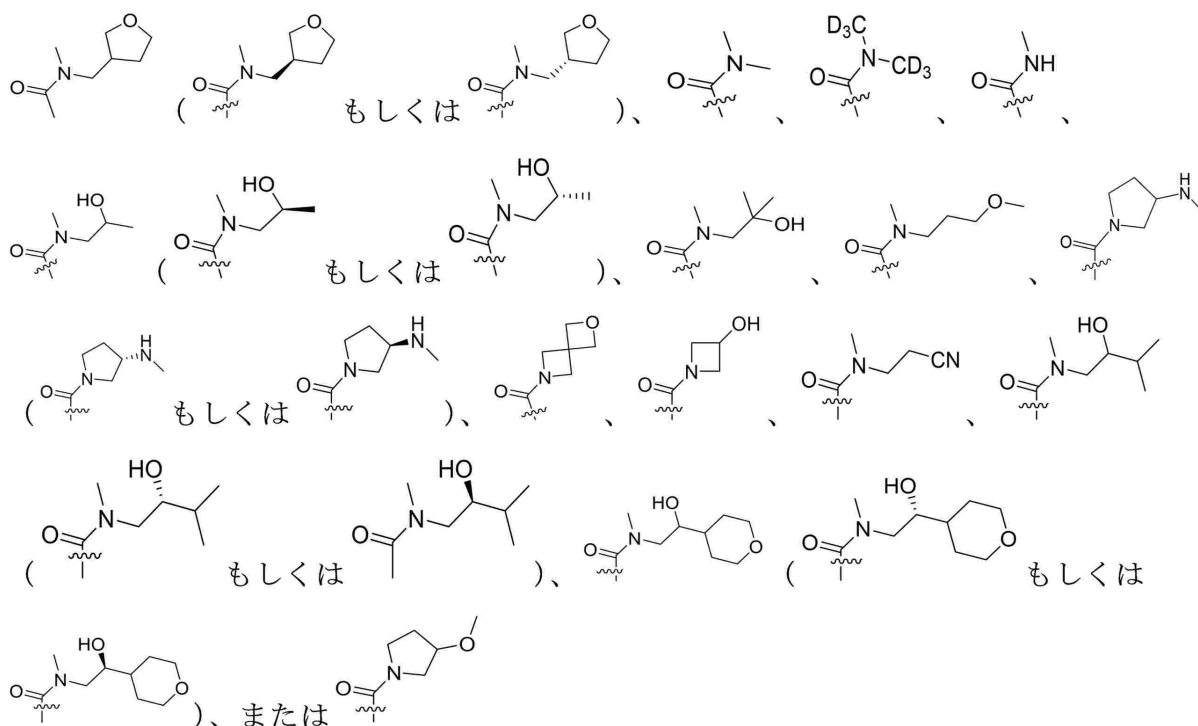
【0011】

態様5： R^3 が、 $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$ または $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にすることで、1つまたは2つの追加の窒素ヘテロ原子または酸素ヘテロ原子を環員として含む4～12員環（例えば、3～8員の単環式環または7～12員の二環式スピロ環）を形成し、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、 R^{3e} がそれぞれ、オキソ、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{OR}^{3f}$ 、 $-\text{NR}^{3f}\text{R}^{3g}$ から選択され、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルが、少なくとも1つのハロゲンによって任意選択で置換され、 R^{3f} 及び R^{3g} がそれぞれ、独立して、水素または $-\text{C}_{1-8}$ アルキルである、態様1～2のいずれか1つに記載の化合物。

【0012】

態様6： R^3 が、

【化6】



10

20

30

40

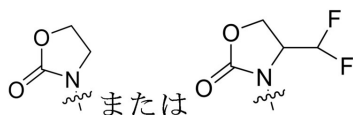
50

から選択される、態様 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0013】

態様 7： R^3 が、

【化 7】



から選択される、態様 5 に記載の化合物。

【0014】

態様 8： n が、0、1、または 2 であり、 R^4 が、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル（好ましくは、メチル）、ハロゲン、 CN 、 $-OR^{3a}$ 、または $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも 1 つの置換基 R^{3d} によって任意選択で置換され、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル（好ましくは、メチル）であり、 R^{3d} がそれぞれ、独立して、ハロゲンまたは $-C_{1-8}$ アルキルである、態様 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0015】

態様 9： n が、1 であり、 R^4 が、 $-C_{1-8}$ アルキル（好ましくは、メチル）、ハロゲン、 CN 、 OR^{3a} 、または $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも 1 つの置換基 R^{3d} によって任意選択で置換され、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} がそれぞれ、独立して、水素または $-C_{1-8}$ アルキル（好ましくは、メチル）であり、 R^{3d} がそれぞれ、独立して、ハロゲンまたは $-C_{1-8}$ アルキルである、態様 8 に記載の化合物。

【0016】

態様 10： n が、2 であり、 R^4 が、ハロゲンである、態様 8 に記載の化合物。

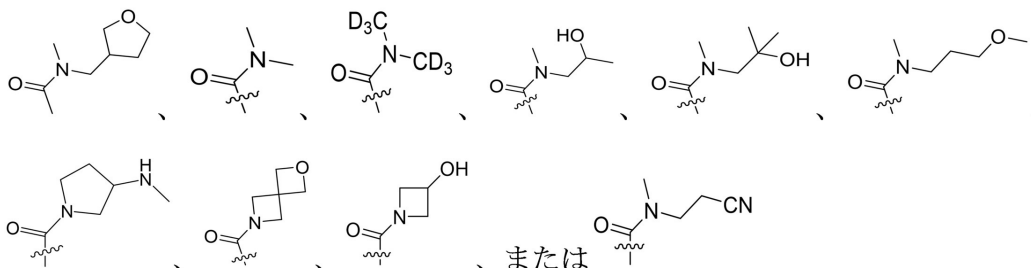
【0017】

態様 11： n が、1 または 2 であり、 R^4 が、メチル、 F 、 OH 、 CN 、 $-CHF_2$ 、または $-NHCOCH_3$ から選択される、態様 8 に記載の化合物。

【0018】

態様 12： n が、0 であり、 R^3 が、

【化 8】



から選択される、態様 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0019】

態様 13： n が、1 であり、 R^3 が、

10

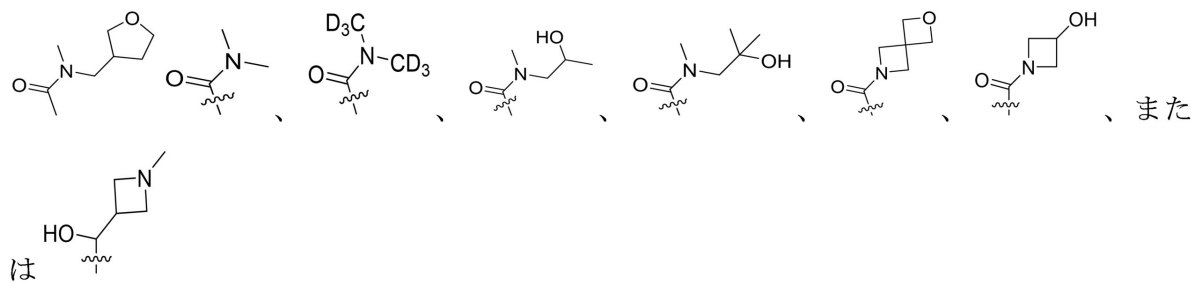
20

30

40

50

【化 9】

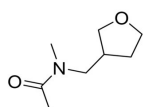


から選択され、 R^4 が、メチル、F、OH、CN、 $-\text{CHF}_2$ 、または $-\text{NHCOCH}_3$ である、態様 1～8、態様 9、態様 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0020】

態様 14：n が、2 であり、 R^3 が、

【化 10】



から選択され、 R^4 が、F である、態様 1～8 及び態様 10～11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

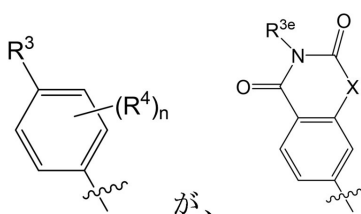
【0021】

態様 15： R^3 及び R^4 が、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合している前記 2 つの介在炭素原子と一緒にすることで、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される 0 つ、1 つ、または 2 つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む 5～8 員環を形成し、前記環が、少なくとも 1 つの置換基 R^{3e} によって任意選択で置換され、 R^{3e} がそれぞれ、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルまたはオキソから独立して選択される、態様 1～2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0022】

態様 16：

【化 11】



であり、 $X = \text{NH}$ または O であり、 R^{3e} が、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキルである、態様 15 に記載の化合物。

【0023】

態様 17： $n = 2$ であり、2 つの R^4 が、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合している前記 2 つの介在炭素原子と一緒にすることで、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される 0 つ、1 つ、または 2 つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む 5～8 員環を形成する、態様 1～2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0024】

態様 18：

10

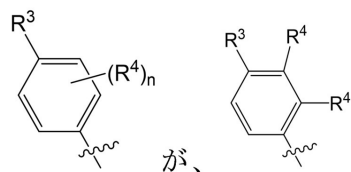
20

30

40

50

【化 1 2】



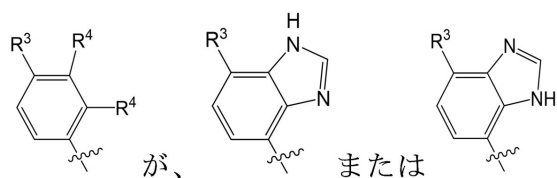
であり、2つの R^4 が、フェニル環の隣接炭素原子上に存在する場合、それらが結合している前記2つの介在炭素原子と一緒にすることで、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される2つのヘテロ原子を環員（複数可）として含む5員環を形成する、態様17に記載の化合物。

10

【0025】

態様19：

【化 1 3】



である、態様18に記載の化合物。

20

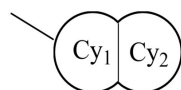
【0026】

態様20： L^1 が、単結合である、態様1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0027】

態様21：

【化 1 4】



が、ベンゾ縮合ヘテロシクリル、ベンゾ縮合ヘテロアリール、ベンゾ縮合シクロアルキル、ベンゾ縮合シクロアルケニル、ベンゾ縮合シクロアルキニルである、態様1～20のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0028】

態様22：前記ベンゾ縮合ヘテロシクリルが、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾピラニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾジオキソニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル、ジヒドロベンゾオキサゼピニル、テトラヒドロベンゾオキサゼピニル、ジヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、イソクロマニル、またはクロマニルである、態様21に記載の化合物。

40

【0029】

態様23：前記ベンゾ縮合ヘテロシクリルが、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾオキサゼピニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、またはイソクロマニルである、態様21～22のいずれか1つに記載の化合物。

【0030】

態様24：前記テトラヒドロイソキノリニルが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ

50

リニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、または1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルから選択され、前記テトラヒドロベンゾオキサゼピニルが、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾオキサゼピニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-8-イル、または2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-7-イルから選択され、前記テトラヒドロベンゾアゼピニルが、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾアゼピニル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-7-イル、及び2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イルから選択され、前記イソインドリニルが、イソインドリン-5-イルから選択され、前記イソクロマニルが、イソクロマン-5-イルから選択され、前記ジヒドロイソベンゾフランニルが、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イルから選択される、態様23に記載の化合物。

10

【0031】

態様25：前記ベンゾ縮合ヘテロアリールが、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、イソキノリニル（もしくはイソキノリル）、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノリニル（もしくはキノリル）、またはキノキサリニルである、態様21に記載の化合物。いくつかの例では、前記インダゾリルは、例えば、1H-インダゾール-4-イル、2H-インダゾール-4-イル、1H-インダゾール-5-イル、2H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-7-イルであり、前記ベンゾジアゾリルは、例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル、1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イルまたは1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イルであり、前記ベンゾオキサゾリルは、例えば、ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルであり、前記ベンゾオキサジアゾリルは、例えば、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール-4-イルである。

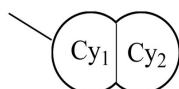
20

【0032】

態様26：

【化15】

30



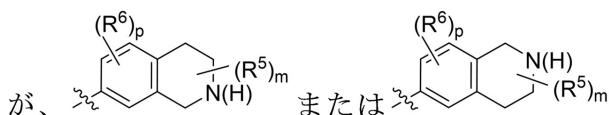
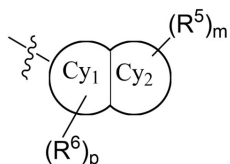
が、フロピリジニル、フロピロリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、ナフチリジニル、ピラジノピリダジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリジル、ピラゾロトリアジニル、ピリダゾロピリジル、ピロロピリジニル、チアゾロピリジル、チエノピラジニル、チエノピラゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノチエニル、またはトリアゾロピリジルから選択される二環式縮合ヘテロアリールである、態様21に記載の化合物。いくつかの例では、前記イミダゾピリジニルは、例えば、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イルまたはイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-5-イルである。

40

【0033】

態様27：

【化16】



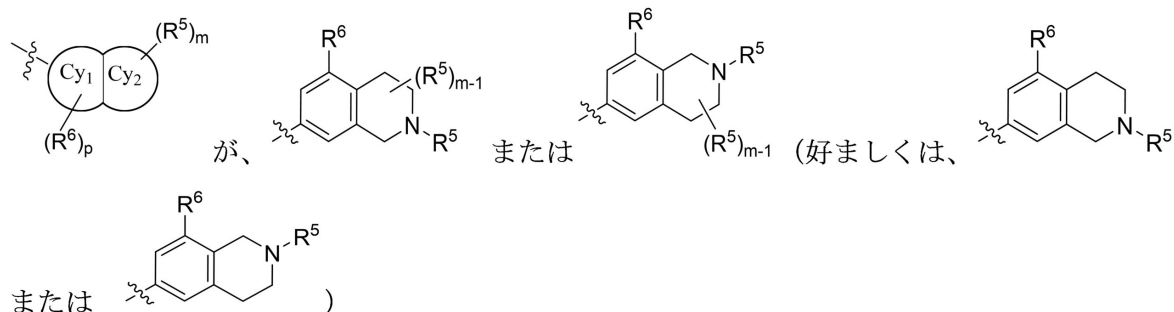
50

であり、 $p = 0, 1, 2$, または 3 であり、 $m = 0, 1, 2, 3$, または 4 であり、 R^6 及び R^5 が、式 (I) について定義されるものである、態様 21 に記載の化合物。

【0034】

態様 28 :

【化 17】



10

であり、 $m = 1, 2, 3$, または 4 であり、 R^6 及び R^5 が、式 (I) について定義されるものである (好ましくは、 R^5 及び R^6 は、独立して、 $-C_{1-8}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、1-メチルプロピル、または t -ブチル) である)、態様 21 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0035】

態様 29 : R^6 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{6a}$ 、または $-NR^{6a}R^{6b}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも 1 つの置換基 R^{6d} によって任意選択で置換され、 R^{6a} 及び R^{6b} がそれぞれ、水素または $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{6d} がそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、または $-C_{1-8}$ アルキルである、態様 27 または態様 28 に記載の化合物。好ましくは、 R^6 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-C(CH_3)_2OH$ から選択される。

【0036】

態様 30 : R^5 がそれぞれ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ から独立して選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、またはヘテロシクリルもしくはヘテロアリールが、少なくとも 1 つの R^{5d} によって任意選択で置換され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5d} が、式 (I) について定義されるものである、態様 27 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0037】

態様 31 : R^5 が、 $-C_{1-8}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、1-メチルプロピル、もしくは t -ブチル)、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルが、少なくとも 1 つの置換基 R^{5d} によって任意選択で置換され、 R^{5d} が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{5f}$ 、 $-NR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CO_2R^{5f}$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-SO_2R^{5f}$ 、 $-POR^{5f}R^{5g}$ 、 $-CONR^{5f}R^{5g}$ 、オキソ、または $-CF_3$ から選択され、 R^{5f} 及び R^{5g} がそれぞれ、独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、またはヒドロキシである、態様 27 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

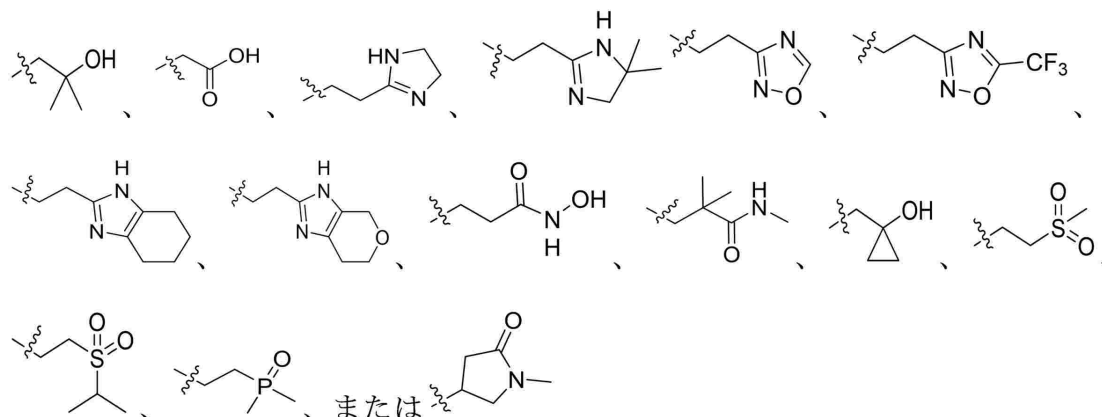
40

【0038】

態様 32 : R^5 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 、 $C_2H_4NHCH_3$ 、 $-C_2H_4OCH_3$ 、

50

【化 1 8】



である、態様 3 1 に記載の化合物。

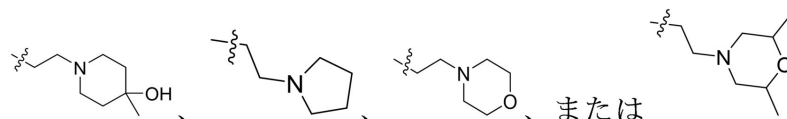
【 0 0 3 9 】

態様33: R^5 が、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5a} 及び R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に4~7員環を形成し、前記環が、窒素、酸素から独立して選択される0つ、1つ、または2つの追加のヘテロ原子を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5e} がそれぞれ、 C_{1-8} アルキル（好ましくは、メチル、エチル）、 OR^{5f} から独立して選択され、 R^{5f} がそれぞれ、水素または $-C_{1-8}$ アルキル（例えば、メチル、エチル）から独立して選択される、態様30に記載の化合物。

【 0 0 4 0 】

態様 3 4 : R^5 が、

【化 1 9】



である、態様 33 に記載の化合物。

【 0 0 4 1 】

態様 35: R^{5a} が、 $-\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONR}^{5a}R^{5b}$ から選択され、 R^{5a} 及び R^{5b} がそれぞれ、独立して、水素、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル-アリール、-アリール、またはヘテロアリールであり、前記 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル-アリール、-アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも 1 つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5e} が、独立して、水素、 OR^{5f} 、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル-アリール、または C_{1-8} アルコキシ- C_{1-8} アルキル-であり、 R^{5f} がそれぞれ、水素、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル（例えば、メチル、エチル）、及びシクロアルキルから独立して選択される、態様 30 に記載の化合物。

【 0 0 4 2 】

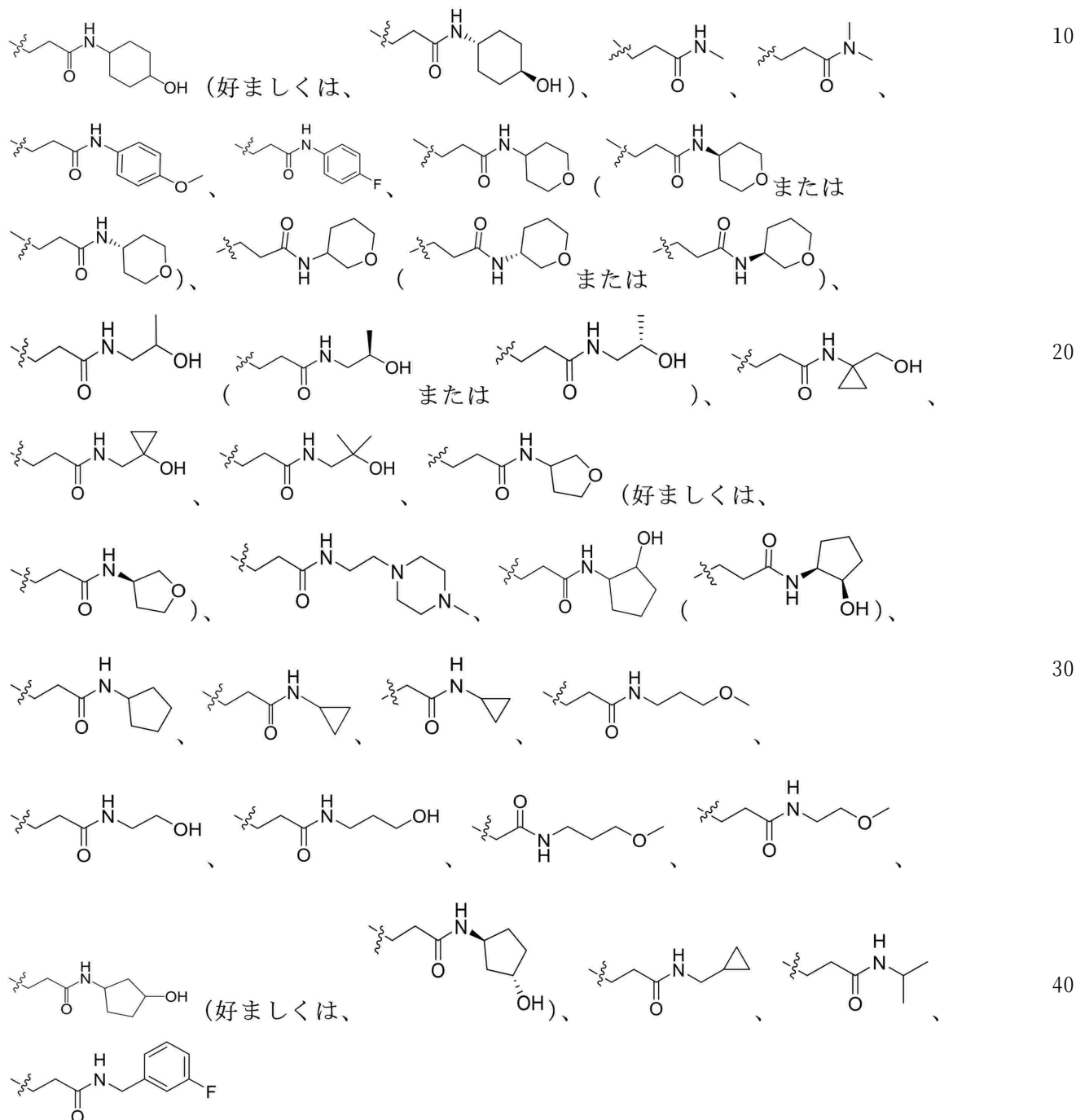
態様36: R^{5a}が、-CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CONR^{5a}R^{5b}、-CH₂CH₂CONR^{5a}R^{5b}から選択され、R^{5a}が、水素または-C₁₋₈アルキル（例えば、メチル、エチル）であり、R^{5b}が、-C₁₋₈アルキル、シクロアルキル、-C₁₋₈アルキル-ヘテロシクリル、-C₁₋₈アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリールから選択

され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル-アリール、ヘテロシクリル、アリールが、少なくとも 1 つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5e} が、ハロゲン、 $-CH_2OH$ 、または OR^{5f} から選択され、 R^{5f} が、水素、シクロアルキル、または $-C_{1-8}$ アルキルから選択される、態様 35 に記載の化合物。

【0043】

態様 37: R^5 が、

【化 20】



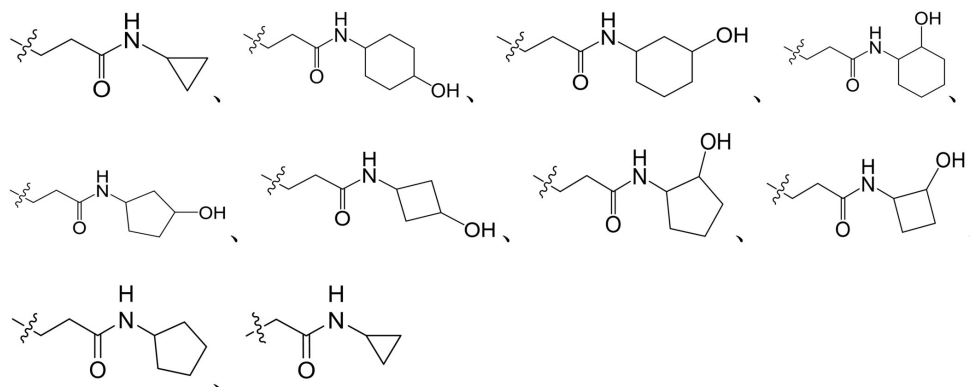
から選択される、態様 36 に記載の化合物。

【0044】

態様 38: R^5 が、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、または $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5a} が、水素またはメチルであり、 R^{5b} が、シクロアルキル (シクロアルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シク

ロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、及びシクロドデシル基など）から選択され、前記シクロアルキルが、OH、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ によって任意選択で置換される、態様35または態様36に記載の化合物。好ましくは、 R^5 は、

【化21】



10

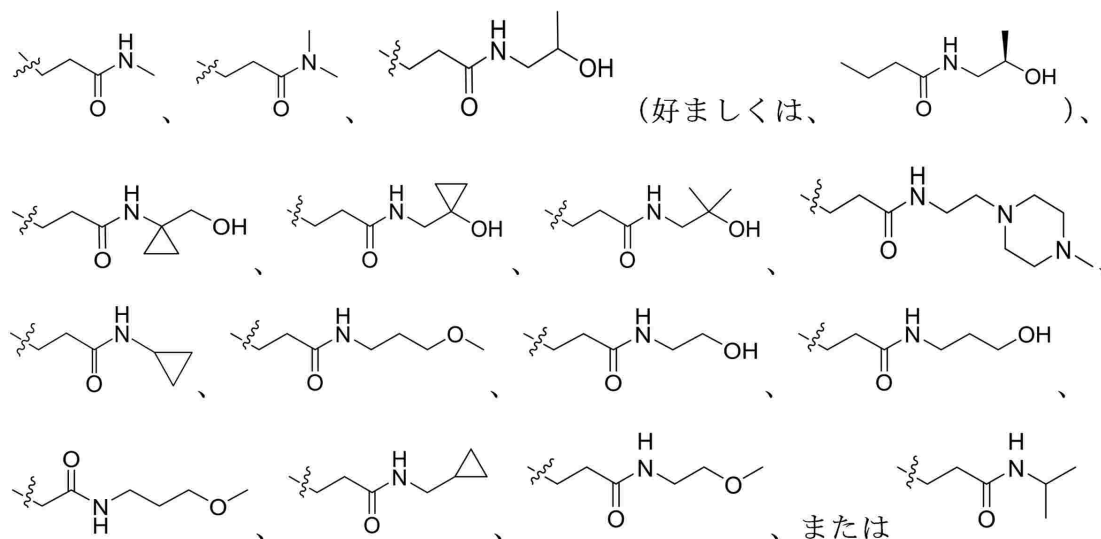
である。

【0045】

態様39： R^5 が、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、または $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5a} が、水素またはメチルであり、 R^{5b} が、 $-C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、または $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリルから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、または $-C_{1-8}$ アルキル-ヘテロシクリルが、少なくとも1つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5e} が、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-CH_2OH$ 、または OR^{5f} から選択され、 OR^{5f} が、水素または $-C_{1-8}$ アルキルから選択される、態様35または態様36に記載の化合物。例えば、 R^5 は、

20

【化22】



30

から選択される。

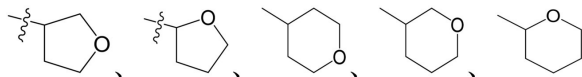
【0046】

態様40： R^5 が、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、または $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5a} が、水素またはメチルであり、 R^{5b} が、ヘテロシクリル（

40

50

【化 2 3】

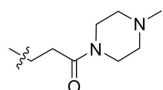


など) またはアリール (フェニルなど) であり、前記ヘテロシクリルまたはアリールが、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、または $-OR^{5f}$ から選択される少なくとも 1 つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5f} がそれぞれ、独立して、水素または $-C_{1-8}$ アルキルである、態様 35 または態様 36 に記載の化合物。

【0047】

態様 41: R^5 が、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ から選択され、 R^{5a} 及び R^{5b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、なって 4~7 員環を形成し、前記環が、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から独立して選択される 0 つ、1 つ、または 2 つの追加のヘテロ原子を環員 (複数可) として含み、前記環が、少なくとも 1 つの置換基 R^{5e} によって任意選択で置換され、 R^{5e} がそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{5f}$ であり、 R^{5f} がそれぞれ、独立して、水素または $-C_{1-8}$ アルキルである、態様 30 に記載の化合物。例えば、 R^5 は、

【化 2 4】

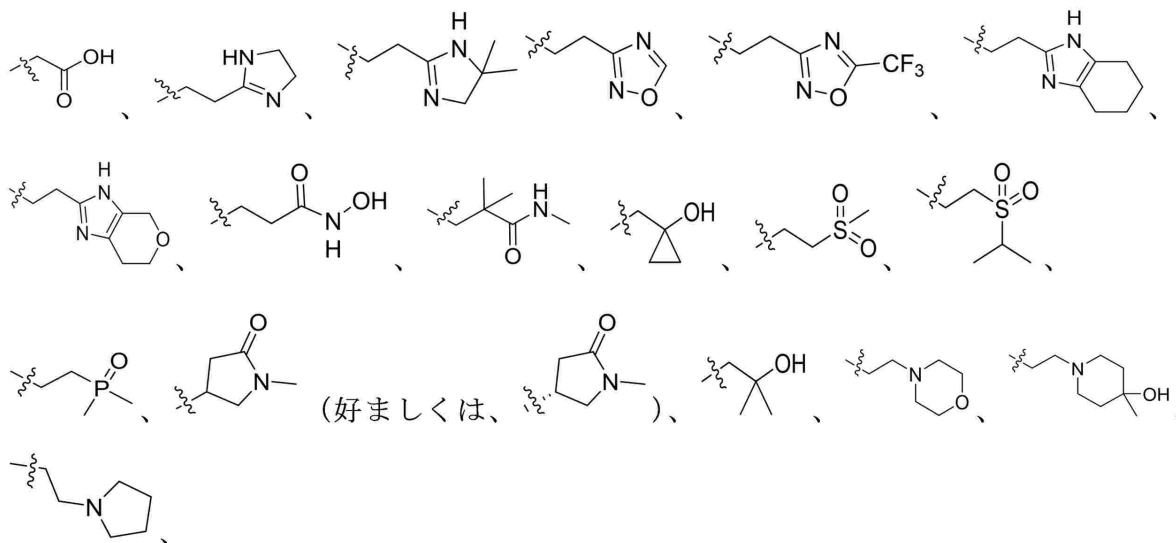


である。

【0048】

態様 42: R^5 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシル、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 、 $C_2H_4NHCH_3$ 、 $-C_2H_4OCH_3$ 、

【化 2 5-1】



10

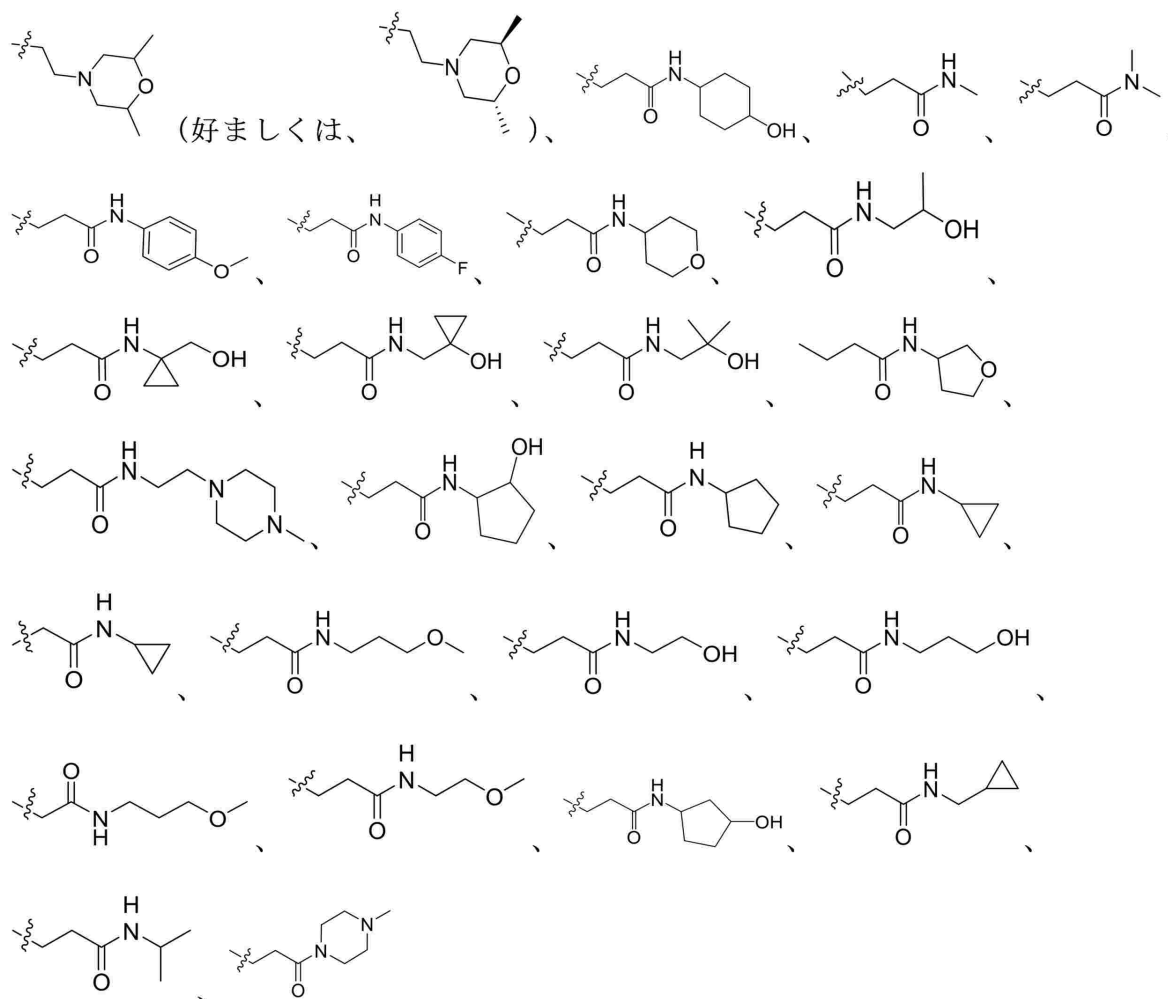
20

30

40

50

【化 2 5 - 2】



10

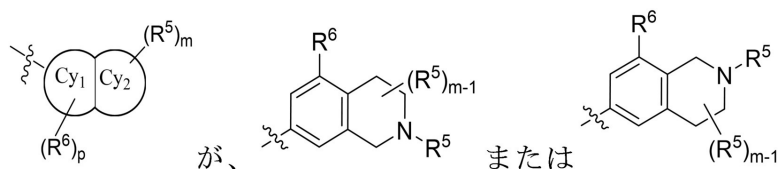
20

から選択される、態様 1 ~ 4 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 4 9】

態様 4 3 :

【化 2 6】



であり、 $m = 2, 3$ 、または 4 であり、 R^5 がそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-POR^{5a}R^{5b}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=NR^{5a})NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}SONR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}SO_2NR^{5b}R^{5c}$ 、または $-NR^{5a}SO_2R^{5b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールがそれぞれ、少なくとも 1 つの置換基 R

40

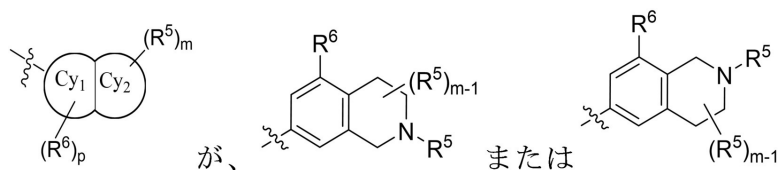
50

5^d によって任意選択で置換され、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} が、式(I)について定義されるものである、態様28に記載の化合物。

【0050】

態様44：

【化27】



10

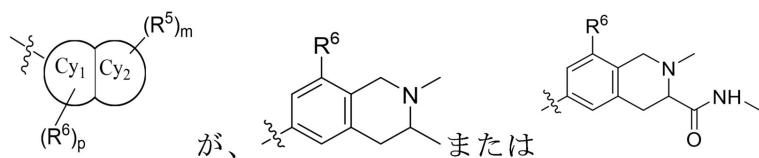
であり、 $m=2$ であり、 R^5 がそれぞれ、独立して、 $-C_{1-8}$ アルキルまたは $-CONR^{5a}R^{5b}$ であり、 R^{5b} 及び R^{5d} が、水素または $-C_{1-8}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル）であり、 R^6 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-OR^{6a}$ 、または $-NR^{6a}R^{6b}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキルが、少なくとも1つの置換基 R^{6d} によって任意選択で置換され、 R^{6a} 及び R^{6b} がそれぞれ、水素または $-C_{1-8}$ アルキルであり、 R^{6d} がそれぞれ、独立して、水素、ハロゲン、または $-C_{1-8}$ アルキルである、態様43に記載の化合物。好ましくは、 R^6 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-C(CH_3)_2OH$ から選択される。

20

【0051】

態様45：

【化28】



であり、 R^6 が、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-C(CH_3)_2OH$ から選択される、態様44に記載の化合物。

30

【0052】

態様46：下記のものから選択される、態様1に記載の化合物。

【化29-1】

1	2	3

40

50

【化 2 9 - 2】

4	5	6
7A	7B	8
9	10	11
12	13	14
15	16	17
18	19	20

10

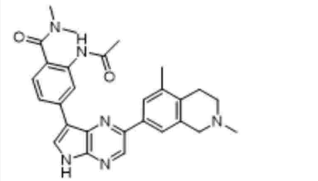
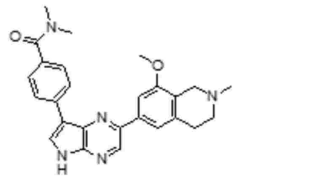
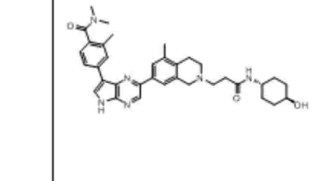
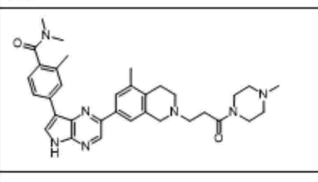
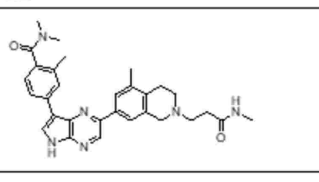
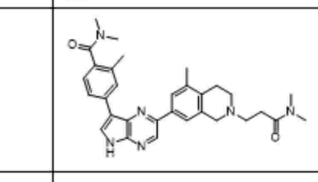
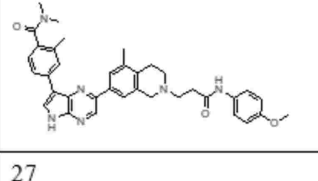
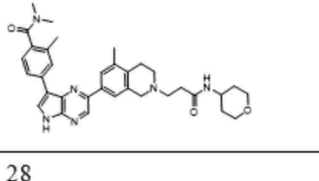
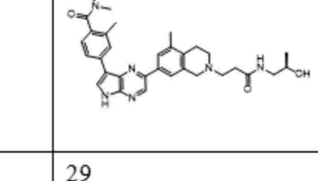
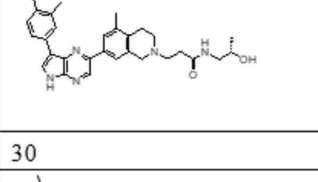
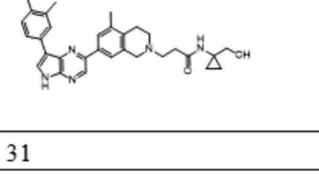
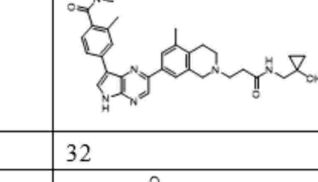
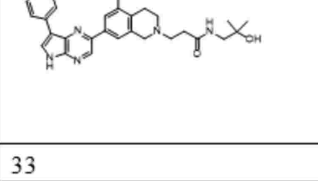
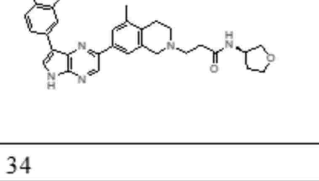
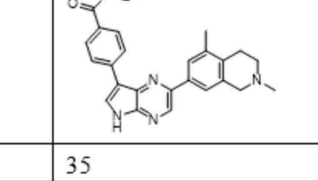
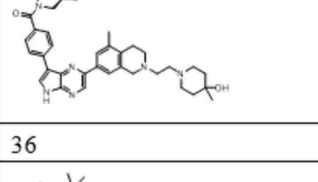
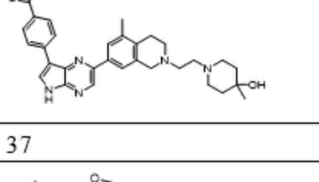
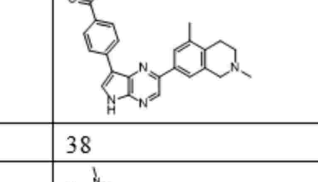
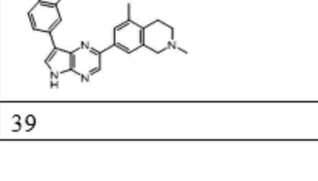
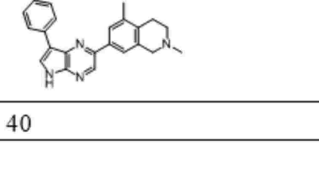
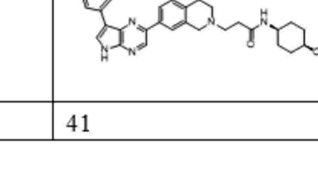
20

30

40

50

【化 2 9 - 3】

		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41

10

20

30

40

50

【化 2 9 - 4】

42	43	44
45	46	47
48	49	50
51	52	53
54	55	56
57	58	59

10

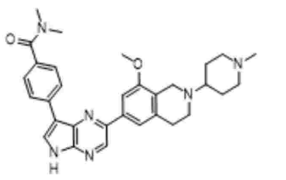
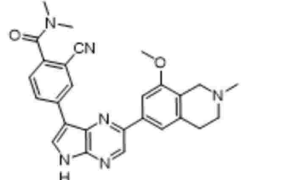
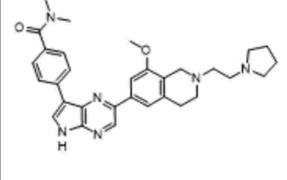
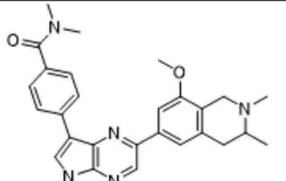
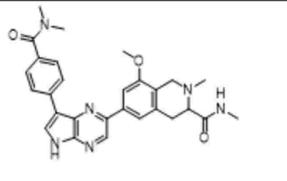
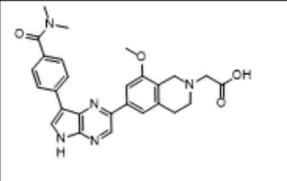
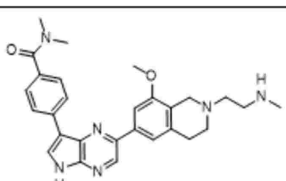
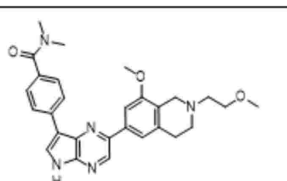
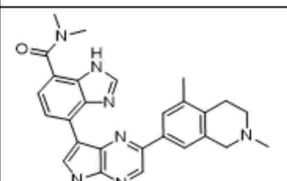
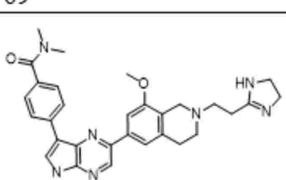
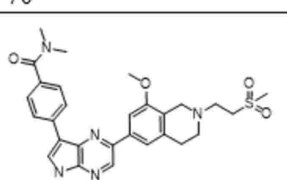
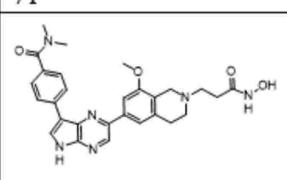
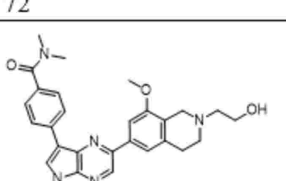
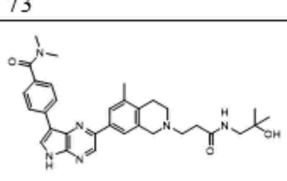
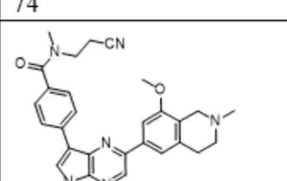
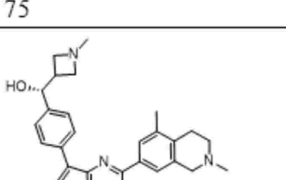
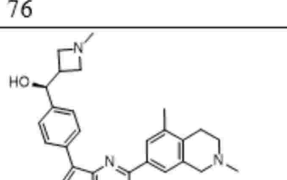
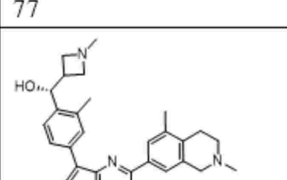
20

30

40

50

【化 2 9 - 5】

60	61	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		

10

20

30

40

50

【化 2 9 - 6】

81	82	83
84	85	86
87	88	89
90	91	92
93	94	95
96	97	98

10

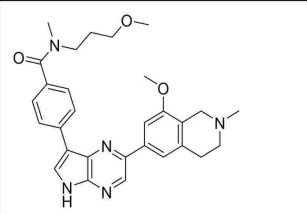
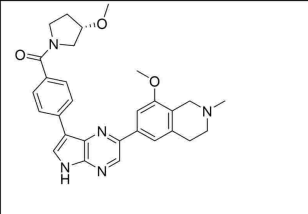
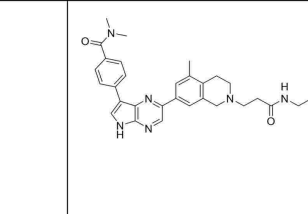
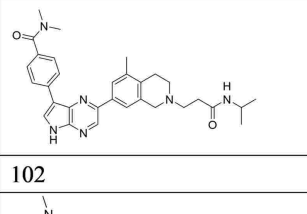
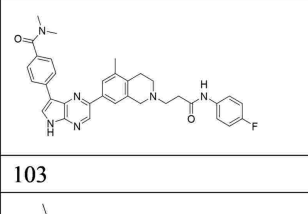
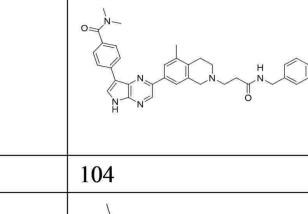
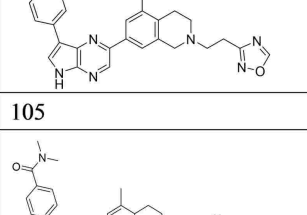
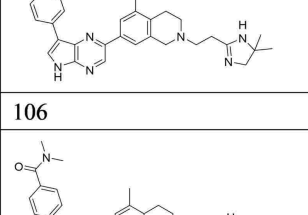
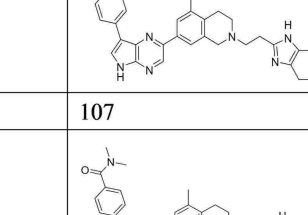
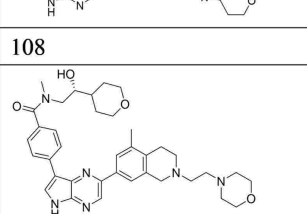
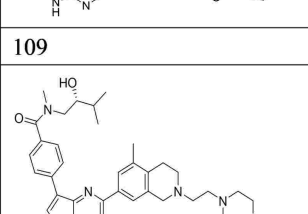
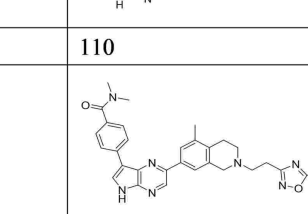
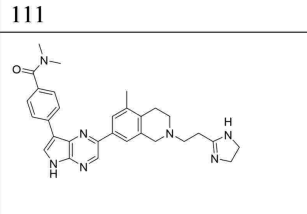
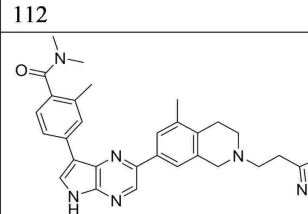
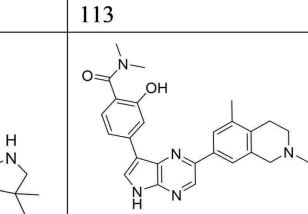
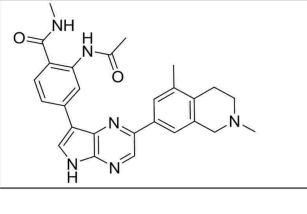
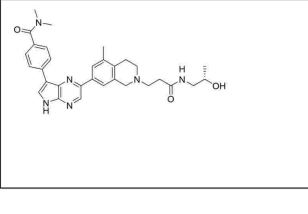
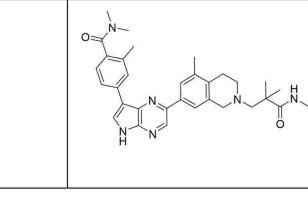
20

30

40

50

【化 2 9 - 7】

		
99	100	101
		
102	103	104
		
105	106	107
		
108	109	110
		
111	112	113
		
114	115	116

10

20

30

40

50

【化 2 9 - 8】

117	118	119
120	121	122
123	124	125
126	127	128

10

20

【 0 0 5 3】

第 2 の態様では、本明細書に開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩と、少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な担体または医薬品添加物と、を含む医薬組成物が本明細書に開示される。

【 0 0 5 4】

第 3 の態様では、H P K 1 活性を阻害する方法が本明細書に開示され、この方法は、本明細書に開示の化合物（式（I）の化合物もしくは本明細書に例示される特定の化合物を含む）またはその医薬的に許容可能な塩を個体に投与することを含む。

30

【 0 0 5 5】

第 4 の態様では、患者における疾患または障害を処置する方法が本明細書に開示され、この方法は、本明細書に開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を治療的に有効な量で H P K 1 キナーゼ阻害剤として患者に投与することを含み、本明細書に開示の化合物には、式（I）の化合物または本明細書に例示される特定の化合物が含まれる。ある実施形態では、疾患または障害は、H P K 1 相互作用の阻害と関連する。好ましくは、疾患または障害は、がんである。

【発明を実施するための形態】

40

【 0 0 5 6】

下記の用語は、本明細書を通じて、示される意味を有する。

【 0 0 5 7】

この文書内の他の箇所に明確に定義されない限り、本明細書で使用される他の専門用語及び科学用語はすべて、本発明が属する分野の当業者が一般に理解する意味を有する。

【 0 0 5 8】

下記の用語は、本明細書を通じて、示される意味を有する。

【 0 0 5 9】

添付の特許請求の範囲を含めて、本明細書で使用される単数形の言葉（「a」、「an」、「the」など）は、別に文脈上明確に示されない限り、その対応する複数の指

50

示対象を含む。

【0060】

「または」という用語は、別に文脈上明確に示されない限り、「及び／または」という用語を意味するために使用され、当該用語と互換的に使用される。

【0061】

「アルキル」という用語は、1～18個（1～12個など、さらに挙げれば、1～10個など、さらに挙げれば、1～8つ、または1～6つ、または1～4つなど）の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。1～6つの炭素原子を含むアルキル基（すなわち、 C_{1-6} アルキル）の例としては、限定されないが、メチル基、エチル基、1-プロピル基または n -プロピル（「 $n-Pr$ 」）基、2-プロピル基またはイソプロピル（「 $i-Pr$ 」）基、1-ブチル基または n -ブチル（「 $n-Bu$ 」）基、2-メチル-1-プロピル基またはイソブチル（「 $i-Bu$ 」）基、1-メチルプロピル基または s -ブチル（「 $s-Bu$ 」）基、1,1-ジメチルエチル基または t -ブチル（「 $t-Bu$ 」）基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-1-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基、及び3,3-ジメチル-2-ブチル基が挙げられる。本明細書に定義されるアルキル基は、任意選択で、重水素化または三重水素化される。

【0062】

「プロピル」という用語は、1-プロピルまたは n -プロピル（「 $n-Pr$ 」）、2-プロピルまたはイソプロピル（「 $i-Pr$ 」）を指す。

【0063】

「ブチル」という用語は、1-ブチルまたは n -ブチル（「 $n-Bu$ 」）、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル（「 $i-Bu$ 」）、1-メチルプロピルまたは s -ブチル（「 $s-Bu$ 」）、1,1-ジメチルエチルまたは t -ブチル（「 $t-Bu$ 」）を指す。

【0064】

「ペンチル」という用語は、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチルを指す。

【0065】

「ヘキシル」という用語は、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、及び3,3-ジメチル-2-ブチルを指す。

【0066】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、及びヨード（I）を指す。

【0067】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子（フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードなど）によって1つ以上の水素が置き換えられたアルキル基を指す。ハロアルキルの例としては、ハロ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、またはハロ C_{1-4} アルキル（限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CF_3$ 、及び同様のもの）が挙げられる。

【0068】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの $C=C$ 二重結合と、2～18個（2～8つなど、さらに挙げれば、2～6つなど）の炭素原子と、を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基（例えば、 C_{2-6} アルケニル）の例としては、限定されないが、エテニル基またはビニル基、プロパー-1-エニル基、プ

10

20

30

40

50

ロパー 2-エニル基、2-メチルプロパー 1-エニル基、ブター 1-エニル基、ブター 2-エニル基、ブター 3-エニル基、ブター 1, 3-ジエニル基、2-メチルブター 1, 3-ジエニル基、ヘキサ-1-エニル基、ヘキサ-2-エニル基、ヘキサ-3-エニル基、ヘキサ-4-エニル基、及びヘキサ-1, 3-ジエニル基が挙げられる。

【0069】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの $C \equiv C$ 三重結合と、2~18個（2~8つなど、さらに挙げれば、2~6つなど）の炭素原子と、を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基（例えば、 C_{2-6} アルキニル）の例としては、限定されないが、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基（プロパルギル基）、1-ブチニル基、2-ブチニル基、及び3-ブチニル基が挙げられる。

【0070】

「シクロアルキル」という用語は、縮合シクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはスピロシクロアルキルを含めて、単環式基ならびに多環式基（例えば、二環式基及び三環式基）を含む飽和環式炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。

【0071】

例えば、シクロアルキル基は、3~12個（3~10個など、さらに挙げれば、3~8つなど、さらに挙げれば、3~6つ、3~5つ、または3~4つなど）の炭素原子を含み得る。さらに別の例では、シクロアルキル基は、3~12個（3~10個など、さらに挙げれば、3~8つ、3~6つなど）の炭素原子を含む単環式基から選択され得る。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、及びシクロドデシル基が挙げられる。具体的には、飽和単環式シクロアルキル基（例えば、 C_{3-8} シクロアルキル）の例としては、限定されないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、及びシクロオクチル基が挙げられる。好ましい実施形態では、シクロアルキルは、3~6つの炭素原子を含む単環式環（ C_{3-6} シクロアルキルと略される）であり、こうした単環式環には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。二環式シクロアルキル基の例としては、[4, 4]環系、[4, 5]環系、[5, 5]環系、[5, 6]環系、及び[6, 6]環系から選択される縮合二環式環として配置された7~12個の環原子を有するもの、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、及びビスクロ[3.2.2]ノナンから選択される架橋二環式環として配置された7~12個の環原子を有するものが挙げられる。二環式シクロアルキル基の別の例としては、[5, 6]環系及び[6, 6]環系から選択される二環式環として配置されたものが挙げられる。

【0072】

「スピロシクロアルキル」という用語は、炭素原子を含み、1つの原子を共有する少なくとも2つの環によって形成される環式構造を指す。「7~12員のスピロシクロアルキル」という用語は、7~12個の炭素原子を含み、1つの原子を共有する少なくとも2つの環によって形成される環式構造を指す。

【0073】

「縮合シクロアルキル」という用語は、飽和しており、2つの隣接原子を共有する2つ以上の環によって形成される二環式シクロアルキル基（本明細書に定義されるもの）を指す。

【0074】

「架橋シクロアルキル」という用語は、炭素原子を含み、互いに隣接しない2つの原子を共有する2つの環によって形成される環式構造を指す。「7~10員の架橋シクロアルキル」という用語は、7~12個の炭素原子を含み、互いに隣接しない2つの原子を共有する2つの環によって形成される環式構造を指す。

【0075】

「シクロアルケニル」という用語は、1つ以上の環を有し、少なくとも1つの二重結合

、好ましくは、1～2つの二重結合を有する3～10個の炭素原子の非芳香族環式アルキル基を指す。一実施形態では、シクロアルケニルは、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、好ましくは、シクロヘキセニルである。

【0076】

「縮合シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含み、2つの隣接原子を共有する2つ以上の環によって形成される二環式シクロアルキル基（本明細書に定義されるもの）を指す。

【0077】

「シクロアルキニル」という用語は、1つ以上の環を有し、少なくとも1つの三重結合を有する5～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

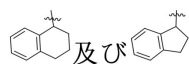
【0078】

「縮合シクロアルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を含み、2つの隣接原子を共有する2つ以上の環によって形成される二環式シクロアルキル基（本明細書に定義されるもの）を指す。

【0079】

「ベンゾ縮合シクロアルキル」という用語は、4～8員の単環式シクロアルキル環がベンゼン環と縮合した二環式縮合シクロアルキルである。例えば、ベンゾ縮合シクロアルキルは、

【化30】



であり、式中、波線は、結合点を示す。

【0080】

「ベンゾ縮合シクロアルケニル」という用語は、4～8員の単環式シクロアルケニル環がベンゼン環と縮合した二環式縮合シクロアルケニルである。

【0081】

「ベンゾ縮合シクロアルキニル」という用語は、4～8員の単環式シクロアルキニル環がベンゼン環と縮合した二環式縮合シクロアルキニルである。

【0082】

縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、または縮合シクロアルキニルの例としては、限定されないが、ビシクロ[1.1.0]ブチル、ビシクロ[2.1.0]ペンチル、ビシクロ[3.1.0]ヘキシル、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル、ビシクロ[3.3.0]オクチル、ビシクロ[4.2.0]オクチル、デカリン、ならびにベンゾ3～8員シクロアルキル、ベンゾC₄₋₆シクロアルケニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1H-インデニル、1,2,3,4-テトラリル、1,4-ジヒドロナフチルなどが挙げられる。好ましい実施形態は、8～9員の縮合環であり、こうした縮合環は、上記の例に含まれる8～9つの環原子を含む環式構造を指す。

【0083】

単独使用または他の用語と併用される「アリール」という用語は、下記のものから選択される基を指す。

- a) 5～6員の炭素環式芳香環（例えば、フェニル）、
- b) 二環式環系（7～12員の二環式環系など）（少なくとも1つの環は、炭素環式芳香族である）（例えば、ナフチル及びインダニル）、ならびに
- c) 三環式環系（10～15員の三環式環系など）（少なくとも1つの環は、炭素環式芳香族である）（例えば、フルオレニル）。

【0084】

10

20

30

40

50

「芳香族炭化水素環」及び「アリール」という用語は、本明細書で本開示を通じて互換的に使用される。いくつかの実施形態では、単環式芳香族炭化水素環または二環式芳香族炭化水素環は、5～10個の環形成炭素原子を有する（すなわち、C₅₋₁₀アリール）。単環式芳香族炭化水素環または二環式芳香族炭化水素環の例としては、限定されないが、フェニル、ナフトー１－イル、ナフトー２－イル、アントラセニル、フェナントレニル、及び同様のものが挙げられる。いくつかの実施形態では、芳香族炭化水素環は、ナフタレン環（ナフトー１－イルもしくはナフトー２－イル）またはフェニル環である。いくつかの実施形態では、芳香族炭化水素環は、フェニル環である。

【0085】

具体的には、「二環式縮合アリール」という用語は、二環式アリール環（本明細書に定義されるもの）を指す。典型的な二環式縮合アリールは、ナフタレンである。

10

【0086】

「ヘテロアリール」という用語は、下記のものから選択される基を指す。

a) 窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1～4つのヘテロ原子、またはいくつかの実施形態では、1～3つのヘテロ原子、いくつかの実施形態では、1～2つのヘテロ原子）を含み、残りの環原子が炭素である5員、6員、または7員の芳香族単環式環、

b) N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1～4つのヘテロ原子、またはいくつかの実施形態では、1～3つのヘテロ原子、または他の実施形態では、1つもしくは2つのヘテロ原子）を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香族であり、芳香環中に少なくとも1つのヘテロ原子が存在する7～12員の二環式環、ならびに

20

c) N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1～4つのヘテロ原子、またはいくつかの実施形態では、1～3つのヘテロ原子、または他の実施形態では、1つもしくは2つのヘテロ原子）を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香族であり、芳香環中に少なくとも1つのヘテロ原子が存在する11～14員の三環式環。

【0087】

ヘテロアリール基中のS原子及びO原子の総数が2以上の場合、それらのヘテロ原子は互いに隣接しない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基中のS原子及びO原子の総数は2以下である。いくつかの実施形態では、芳香族ヘテロ環中のS原子及びO原子の総数は、1以下である。ヘテロアリール基が2つ以上のヘテロ原子環員を含む場合、それらのヘテロ原子は同じか、または異なり得る。ヘテロアリール基の環（複数可）中の窒素原子は、酸化されてN－オキシドを形成し得る。

30

【0088】

具体的には、「二環式縮合ヘテロアリール」という用語は、7～12員、好ましくは、7～10員、より好ましくは、9員または10員の縮合二環式ヘテロアリール環（本明細書に定義されるもの）を指す。典型的には、二環式縮合ヘテロアリールは、5員／5員、5員／6員、6員／6員、または6員／7員の二環式である。当該基は、いずれかの環を介して分子の残部に結合され得る。

40

【0089】

二環式縮合ヘテロアリールの代表的な例としては、限定されないが、下記の基が挙げられる。ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジニル、フロピロリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、イソキノリニル（もしくはイソキノリル）、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジノピリダジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリジル、ピラゾロトリアジニル、

50

ピリダゾロピリジル、ピロロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル（もしくはキノリル）、キノキサリニル、チアゾロピリジル、チエノピラジニル、チエノピラゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノチエニル、またはトリアゾロピリジル。

【0090】

「ベンゾ縮合ヘテロアリアル」という用語は、5～7員（好ましくは、5員または6員）の単環式ヘテロアリアル環（本明細書に定義されるもの）がベンゼン環と縮合した二環式縮合ヘテロアリアルである。

【0091】

「芳香族ヘテロ環式環」及び「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書で本開示を通じて互換的に使用される。いくつかの実施形態では、単環式芳香族ヘテロ環式環または二環式芳香族ヘテロ環式環は、窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つのヘテロ原子環員を含み、残りの環員が炭素である5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10個の環形成員を有する。いくつかの実施形態では、単環式芳香族ヘテロ環式環または二環式芳香族ヘテロ環式環は、窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を含む単環式環または二環式環である。いくつかの実施形態では、単環式芳香族ヘテロ環式環または二環式芳香族ヘテロ環式環は、5～6員のヘテロアリアル環であり、こうしたヘテロアリアル環は、単環式であり、窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、単環式芳香族ヘテロ環式環または二環式芳香族ヘテロ環式環は、8～10員のヘテロアリアル環であり、こうしたヘテロアリアル環は、二環式であり、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を有する。

【0092】

ヘテロアリアル基または単環式芳香族ヘテロ環式環もしくは二環式芳香族ヘテロ環式環の例としては、限定されないが（下記のもの結合位置の番号は、優先順位1が割り当てられた結合位置から番号付けされている）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、または4-ピリジルなど）、シンノリニル、ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、または1,3,4-チアジアゾリルなど）、テトラゾリル、チエニル（チエン-2-イル、チエン-3-イルなど）、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリルまたはフラニル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、オキサジアゾリル（1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、または1,3,4-オキサジアゾリルなど）、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル（1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、または1,3,4-トリアゾリルなど）、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルなど）、ピラゾロピリジニル（1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルなど）、ベンゾオキサゾリル（ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルなど）、プテリジニル、プリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル（フラザン-2-イル、フラザン-3-イルなど）、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（ベンゾ[d]チアゾール-6-イルなど）、及びインダゾリル（1H-インダゾール-5-イルなど）が挙げられる。

【0093】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、または「ヘテロ環式」は、互換可能であり、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員が炭素である非芳香族ヘテロシクリル基を指し、こうした非芳香族

ヘテロシクリル基には、単環式環、縮合環、架橋環、及びスピロ環（すなわち、単環式ヘテロシクリル基、架橋ヘテロシクリル基、スピロヘテロシクリル基、及び縮合ヘテロ環式基を含む）が含まれる。

【0094】

本明細書で使用される「任意選択で酸化された硫黄」という用語は、S、SO、またはSO₂を指す。

【0095】

「単環式ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1つの環員（例えば、1～3つのヘテロ原子、1つまたは2つのヘテロ原子）が、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択されるヘテロ原子である単環式基を指す。ヘテロ環は、飽和または部分飽和であり得る。

【0096】

4～9員の単環式ヘテロシクリル基の例としては、限定されないが（下記のものの結合位置の番号は、優先順位1が割り当てられた結合位置から番号付けされている）、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、2,5-ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、モルホリノ、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、オキシラニル、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゾカン-1-イル、アゾカン-2-イル、アゾカン-3-イル、アゾカン-4-イル、アゾカン-5-イル、チエタニル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパン-1-イル、アゼパン-2-イル、アゼパン-3-イル、アゼパン-4-イル、オキセパニル、チエパニル、1,4-オキサチエパニル、1,4-ジオキセパニル、1,4-オキサチエパニル、1,4-オキサアゼパニル、1,4-ジチエパニル、1,4-チアゼパニル及び1,4-ジアゼパニル、1,4-ジチエタニル、1,4-アザチエタニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジノニル、または1,1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。

【0097】

「スピロヘテロシクリル」という用語は、1つの共通炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を介して連結された環を有し、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員が炭素である5～20員の多環式ヘテロシクリルを指す。スピロヘテロシクリル基の環の1つ以上は、1つ以上の二重結合を含み得るが、こうした環はいずれも、完全に共役したπ電子系を有さない。好ましくは、スピロヘテロシクリルは、6～14員、より好ましくは、7～12員のものである。共通スピロ原子の数に応じて、スピロヘテロシクリルは、モノスピロヘテロシクリル、ジスピロヘテロシクリル、またはポリスピロヘテロシクリルに分類され、好ましくは、モノスピロヘテロシクリルまたはジスピロヘテロシクリル、より好ましくは、4員/3員、4員/4員、3員/5員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、または5員/6員のモノスピロヘテロシクリルを指す。スピロヘテロシクリルの代表的な例としては、限定されないが、下記の基が挙げられる。2,3-ジヒドロスピロ〔インデン-1,2'-ピロリジン〕（例えば、2,3-ジヒドロスピロ〔インデン-1,2'-ピロリジン〕-1'-イル）、1,3-ジヒドロスピロ〔インデン-2,2'-ピロリジン〕（例えば、1,3-ジヒドロスピロ〔インデン-2,2'-ピロリジン〕-1'-イル）、アザスピロ〔2.4〕ヘ

10

20

30

40

50

ブタン（例えば、5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-5-イル）、2-オキサー6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン（例えば、2-オキサー6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）、アザスピロ〔3.4〕オクタン（例えば、6-アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）、2-オキサー6-アザスピロ〔3.4〕オクタン（例えば、2-オキサー6-アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）、アザスピロ〔3.4〕オクタン（例えば、6-アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）、アザスピロ〔3.4〕オクタン（例えば、6-アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）、1,7-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン、2-オキサー7-アザスピロ〔4.4〕ノナン（例えば、2-オキサー7-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）、7-オキサスピロ〔3.5〕ノニル、及び5-オキサスピロ〔2.4〕ヘプチル。

【0098】

「縮合ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員が炭素である5～20員の多環式ヘテロシクリル基（この系中の各環は、別の環と隣接原子対（炭原子素と炭素原子との対または炭素原子と窒素原子との対）を共有する）を指す。縮合ヘテロ環式基の環の1つ以上は、1つ以上の二重結合を含み得るが、当該縮合ヘテロ環式基は、完全に共役した π 電子系を有さない。好ましくは、縮合ヘテロシクリルは、6～14員、より好ましくは、7～12員または7～10員のものである。員環の数に応じて、縮合ヘテロシクリルは、二環式縮合ヘテロシクリル、三環式縮合ヘテロシクリル、四環式縮合ヘテロシクリル、または多環式縮合ヘテロシクリルに分類される。当該基は、いずれかの環を介して分子の残部に結合され得る。

【0099】

具体的には、「二環式縮合ヘテロシクリル」という用語は、2つの縮合環を含み、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択される1～4つのヘテロ原子を環員として含む、7～12員、好ましくは、7～10員、より好ましくは、9員または10員の縮合ヘテロシクリル（本明細書に定義されるもの）を指す。典型的には、二環式縮合ヘテロシクリルは、5員／5員、5員／6員、6員／6員、または6員／7員の二環式縮合ヘテロシクリルである。（二環式）縮合ヘテロ環の代表的な例としては、限定されないが、下記の基が挙げられる。オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロイソインドリル、イソインドリニル、オクタヒドロベンゾ〔b〕〔1,4〕ダイオキシシ、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾピラニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル（もしくはテトラヒドロイソキノリニル）、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル、ジヒドロベンゾオキサゼピニル、テトラヒドロベンゾオキサゼピニル、ジヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、イソクロマニル、クロマニル、またはテトラヒドロピラゾロピリミジニル（例えば、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-3-イル）。

【0100】

「ベンゾ縮合ヘテロシクリル」という用語は、4～9員の単環式ヘテロシクリル（本明細書に定義されるもの）（好ましくは、5員または6員のもの）がベンゼン環と縮合した二環式縮合ヘテロシクリルである。

【0101】

「架橋ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素、または任意選択で酸化された硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員が炭素である5～14員の多環式ヘテロ環式アルキル基（この系中の各2つの環は、2つの非連結原子を共有する）を指す。架橋ヘテロシクリル基の環の1つ以上は、1つ以上の二重結合を含み得る

10

20

30

40

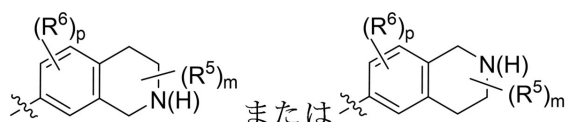
50

が、こうした環はいずれも、完全に共役した π 電子系を有さない。好ましくは、架橋ヘテロシクリルは、6～14員、より好ましくは、7～10員のものである。員環の数に応じて、架橋ヘテロシクリルは、二環式架橋ヘテロシクリル、三環式架橋ヘテロシクリル、四環式架橋ヘテロシクリル、または多環式架橋ヘテロシクリルに分類され、好ましくは、二環式架橋ヘテロシクリル、三環式架橋ヘテロシクリル、または四環式架橋ヘテロシクリル、より好ましくは、二環式架橋ヘテロシクリルまたは三環式架橋ヘテロシクリルを指す。架橋ヘテロシクリルの代表的な例としては、限定されないが、下記の基が挙げられる。2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、及び2-アザビシクロ[3.3.2]デシル。

【0102】

アミンが R^5 によって置換されている場合、

【化31】



の構造中の窒素原子は水素には結合していないことを意味する。

【0103】

本明細書に開示の「少なくとも1つの置換基」という用語は、結合価理論に適合することを条件として、例えば、1～4つ（1～3つなど、さらに挙げれば、1つまたは2つなど）の置換基を含む。例えば、本明細書に開示の「少なくとも1つの置換基 R^{6d} 」は、本明細書に開示の R^{6d} のリストから選択される1～4つ（1～3つなど、さらに挙げれば、1つまたは2つなど）の置換基を含む。

【0104】

本明細書に開示の化合物は、不斉中心を含み得、それ故にエナンチオマーとして存在し得る。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることが不可能な鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。本明細書に開示の化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、そうした化合物は、さらにジアステレオマーとしても存在し得る。エナンチオマー及びジアステレオマーは、広義のクラスの立体異性体に属する。可能な立体異性体（実質的に純粋な分割エナンチオマー、そのラセミ混合物、ならびにジアステレオマーの混合物など）はすべて含まれることが意図される。本明細書に開示の化合物及び／またはその医薬的に許容可能な塩の立体異性体はすべて含まれることが意図される。別段の具体的な言及がない限り、1つの異性体に対する言及は、可能な異性体のいずれにも適用される。異性体組成が特定されない場合、可能な異性体がすべて含まれる。

【0105】

本明細書で使用される「実質的に純粋」という用語は、標的立体異性体を含むその他の立体異性体（複数可）の重量%が、35%以下（30%以下など、さらに挙げれば25%以下など、さらに挙げれば20%以下など）であることを意味する。いくつかの実施形態では、「実質的に純粋」という用語は、標的立体異性体を含むその他の立体異性体（複数可）の重量%が、10%以下（例えば、5%以下（1%以下など））であることを意味する。

【0106】

本明細書に開示の化合物がオレフィン二重結合を含む場合、別段の指定がない限り、そのような二重結合は、E幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0107】

本明細書に開示の化合物が二置換環式環系を含む場合、そのような環系に見られる置換基には、シス形成及びトランス形成が適用され得る。シス形成は、炭素上の二置換基配置の上側に置換基の両方が見られることを意味し、トランスは、それらの置換基が相対する側に存在することを意味することになる。例えば、二置換環式環系は、シクロヘキシル環

またはシクロブチル環であり得る。

【0108】

反応生成物を互いに分離し、及び／または出発物質と分離することが有利であり得る。各ステップまたは一連のステップの所望の生成物は、当該技術分野でよく使用される手法によって所望の均一度に分離及び／または精製（本明細書ではこれ以後は分離と称される）される。典型的には、そのような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーを伴うものである。クロマトグラフィーでは、任意の数の方法が使用され得る。こうした方法には、例えば、逆相クロマトグラフィー及び順相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、高圧、中圧、及び低圧での液体クロマトグラフィー法及び装置、小スケール分析クロマトグラフィー、疑似移動床（「SMB」）ならびに分取薄層クロマトグラフィー及び分取厚層クロマトグラフィー、ならびに小スケール薄層クロマトグラフィー及びフラッシュクロマトグラフィーの手法が含まれる。当業者なら、所望の分離が達成される可能性が最も高い手法を適用するであろう。

10

【0109】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を有する化合物の、互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマー混合物は、その個々のジアステレオマーへと、その物理化学的差異に基づいて、当業者によく知られる方法（クロマトグラフィー及び／または分別結晶化など）によって分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学的に活性な化合物（例えば、キラル補助基（キラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなど））との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物へと変換し、それらのジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオ異性体を、対応する純粋なエナンチオマーへと変換（例えば、加水分解）することによって分離され得る。エナンチオマーは、キラルHPLCカラムを使用することによっても分離され得る。

20

【0110】

単一の立体異性体（例えば、実質的に純粋なエナンチオマー）は、光学的に活性な分割剤を使用してジアステレオマーを形成させるものなどの方法を使用してラセミ混合物を分割することによって得ることができる（Elieil, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、任意の適切な方法によって分離及び単離することができ、こうした方法には、（1）キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩を形成させ、分別結晶化または他の方法によって分離するもの、（2）キラル誘導体化試薬を用いてジアステレオマー化合物を形成させ、それらのジアステレオマーを分離し、純粋な立体異性体へと変換するもの、及び（3）実質的に純粋または濃縮された立体異性体をキラル条件下で直接的に分離するもの、が含まれる。Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993を参照のこと。

30

40

【0111】

「医薬的に許容可能な塩」は、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答、及び同様のものを伴うことなく、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用する上で適しており、合理的な利益／リスク比に見合う塩を指す。医薬的に許容可能な塩は、本明細書に開示の化合物を最終的に単離及び精製する間にインサイチュで調製されるか、または遊離塩基性官能基を適切な有機酸と反応させるか、もしくは酸性基を適切な塩基と反応させることによって別に調製され得る。

【0112】

50

さらに、本明細書に開示の化合物が酸付加塩として得られる場合、当該酸付加塩の溶液を塩基性化することによって遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための従来手順に従って、当該遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、溶液を酸で処理することによって付加塩（医薬的に許容可能な付加塩など）を得ることができる。さまざまな合成方法論をして、過度の実験を行わずとも、毒性のない医薬的に許容可能な付加塩を調製し得ることを当業者なら認識するであろう。

【0113】

本明細書に定義される「その医薬的に許容可能な塩」は、少なくとも1つの式（I）の化合物の塩、ならびに式（I）の化合物の立体異性体の塩（エナンチオマーの塩及び／またはジアステレオマーの塩など）を含む。

10

【0114】

本明細書で使用される「投与」、「投与すること」、「処置すること」、及び「処置」という用語は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、臓器、または生体液に適用される場合、外来性の医薬品、治療剤、診断剤、または組成物を、動物、ヒト、対象、細胞、組織、臓器、または生体液と接触させることを意味する。細胞の処置は、試薬を細胞と接触させること、ならびに試薬を液体と接触させること（この場合、液体が細胞と接触する）を包含する。「投与」及び「処置」という用語は、インビトロでの処置及びエクスピボでの処置も意味し、こうした処置は、例えば、試薬、診断化合物、結合化合物、または別の細胞による細胞の処置である。本明細書で使用される「対象」という用語は、任意の生物を含み、こうした生物は、好ましくは、動物、より好ましくは、哺乳類（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、及びウサギ）であり、最も好ましくは、ヒトである。

20

【0115】

「有効量」または「治療的に有効な量」という用語は、疾患の処置、または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも1つの処置のために対象に投与された場合に疾患、障害、または症状のそのような処置に影響を与える上で十分な活性成分（化合物など）の量を指す。「治療的に有効な量」は、化合物、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状の重症度、処置される対象の年齢、及び／または処置される対象の体重によって異なり得る。任意の所与の場合における適切な量は、当業者には明らかであり得るか、または所定の実験によって決定され得る。いくつかの実施形態では、「治療的に有効な量」は、対象における疾患または障害の「処置」（本明細書に定義されるもの）に有効な、少なくとも1つの化合物及び／またはその少なくとも1つの立体異性体、及び／またはその少なくとも1つの医薬的に許容可能な塩（本明細書に開示のもの）の量である。併用療法の場合、「治療的に有効な量」は、疾患、障害、または状態の処置に有効な併用物の総量を指す。

30

【0116】

本明細書に開示の化合物を含む医薬組成物は、それを必要とする対象に対して、経口投与、吸入投与、直腸投与、非経口投与、または局所投与によって投与され得る。経口投与については、医薬組成物は、通常の固体制剤（錠剤、粉末、顆粒、カプセル、及び同様のものなど）、液体剤（水もしくは油の懸濁液など）、または他の液体剤（シロップ、溶液、懸濁液、もしくは同様のものなど）であり得、非経口投与については、医薬組成物は、溶液、水溶液、濃縮油懸濁液、凍結乾燥粉末、または同様のものであり得る。好ましくは、医薬組成物の製剤は、錠剤、コートされた錠剤、カプセル、坐剤、スプレー式点鼻薬、または注射薬から選択され、より好ましくは、錠剤またはカプセルから選択される。医薬組成物は、正確な用量を含む単一の投与単位であり得る。さらに、医薬組成物は、追加の活性成分をさらに含み得る。

40

【0117】

本明細書に開示の医薬組成物の製剤はすべて、医薬分野での従来の方法によって得ることができる。例えば、活性成分を1つ以上の医薬品添加物と混合することで所望の製剤を調製することができる。「医薬的に許容可能な医薬品添加物」は、所望の医薬製剤に適し

50

た従来の医薬担体を指し、例えば、希釈剤、媒体（水、さまざまな有機溶媒など）、増量剤（デンプン、スクロースなど）、結合剤（セルロース誘導体、アルギン酸、ゼラチン、及びポリビニルピロリドン（PVP）など）、湿潤剤（グリセロールなど）、崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、及び重炭酸ナトリウムなど）、吸収促進剤（四級アンモニウム化合物など）、界面活性剤（ヘキサデカノールなど）、吸収担体（カオリン及び石鹸粘土など）、滑沢剤（タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールなど）である。さらに、医薬組成物は、他の医薬的に許容可能な医薬品添加物（分散剤、安定化剤、増粘剤、錯化剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、芳香剤、甘味料、及び色素など）をさらに含む。

【0118】

「疾患」という用語は、任意の疾患、不快感、疾病、症状、または徴候を指し、「障害」または「状態」という用語と互換可能であり得る。

【0119】

本明細書及び後述の特許請求の範囲を通じて、文脈上異なる解釈を要する場合を除き、「含む（comprise）」という用語及びその変形形態（「含む（comprises）」及び「含む（comprising）」など）は、その後に記載される特徴の存在を明示することが意図されるが、1つ以上の他の特徴の存在または追加を除外するものではない。「含む（comprising）」という用語は、本明細書で使用される場合、「含む（containing）」、「含む（including）」、または場合によっては「有する（having）」という用語で置き換えることが可能である。

【0120】

本明細書及び後述の特許請求の範囲を通じて、「 C_{n-m} 」という用語は、端点を含む範囲を示し、 n 及び m は整数であり、炭素の数を示す。例としては、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 、及び同様のものが挙げられる。

【0121】

この文書内の他の箇所に明確に定義されない限り、本明細書で使用される他の専門用語及び科学用語はすべて、本発明が属する分野の当業者が一般に理解する意味を有する。

【0122】

一般的合成

本明細書に開示の化合物は、その塩を含めて、既知の有機合成手法を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれに沿って合成してもよい。

【0123】

本明細書に開示の化合物を調製するための反応は、適切な溶媒中で実施することができ、有機合成の分野の当業者ならこうした適切な溶媒を容易に選択することができる。適切な溶媒は、反応が実施される温度（例えば、室温～溶媒の沸点の範囲であり得る温度）で出発物質、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。1つの溶媒または溶媒混合物中で所与の反応を実施することができる。

【0124】

当業者なら適切な保護基の選択を容易に行うことができる。

【0125】

反応は、当該技術分野で知られる任意の適切な方法（NMR、UV、HPLC、LC-MS、及びTLCなど）に従って監視することができる。化合物は、HPLC及び順相シリカクロマトグラフィーを含めて、さまざまな方法によって精製することができる。

【0126】

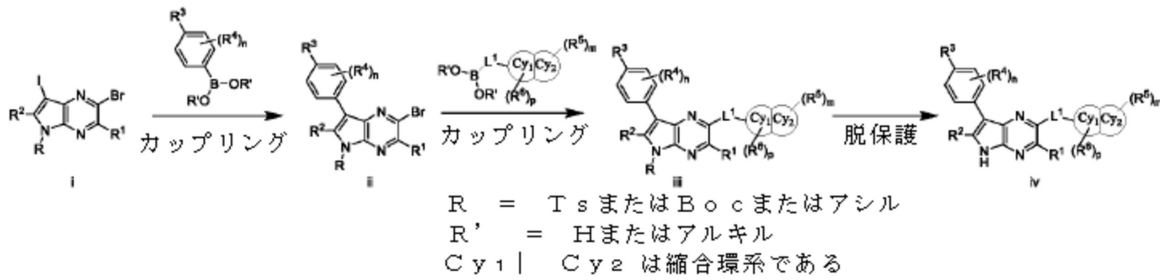
異なるキラル実施例の保持時間分析にはキラル分析HPLCを使用し、使用したカラム、移動相、溶媒供給量に応じて以下のように条件を方法に振り分けた。

【0127】

本明細書に開示の化合物は、下記のスキームI及びスキームIIに従うことによって調製することができる。

【0128】

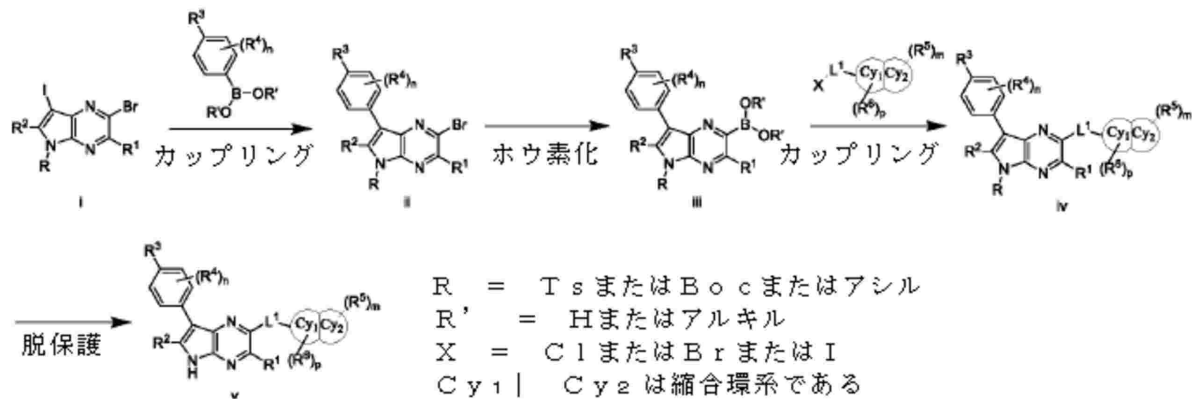
スキーム I
【化 3 2】



10

例えば、式 (I) の化合物は、スキーム I に示されるように形成され得る。遷移金属によって触媒される反応を使用して化合物 (i) をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることによって化合物 (ii) を得ることができる。遷移金属によって触媒される反応を使用して化合物 (ii) をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることで化合物 (iii) を得ることができる。化合物 (iii) を、インサイチュで脱保護するか、またはステップワイズで脱保護することで、化合物 (I) [すなわち、式 (I)] を得ることができる。

【0129】
スキーム II
【化 3 3】



30

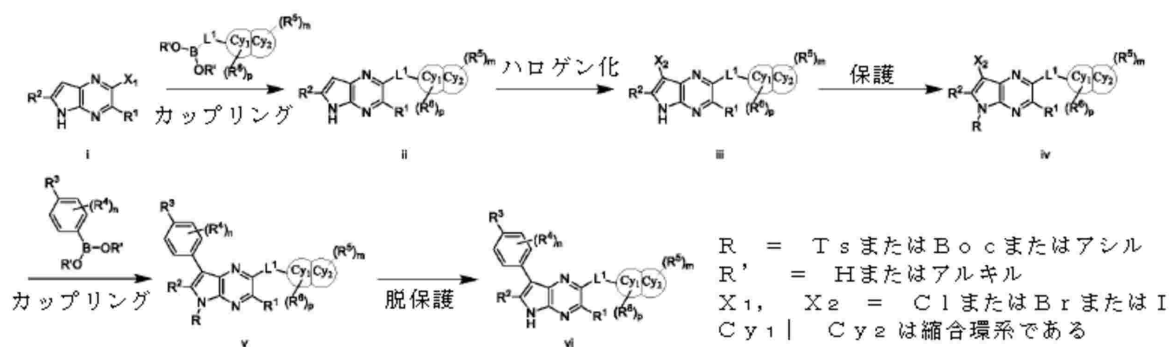
例えば、式 (I) の化合物は、スキーム II に示されるように形成され得る。遷移金属によって触媒される反応を使用して化合物 (i) をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることによって化合物 (ii) を得ることができる。化合物 (ii) をホウ素化することで化合物 (iii) を得ることができる。遷移金属によって触媒される反応を使用して化合物 (iii) をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることで化合物 (iv) を得ることができる。化合物 (iv) を、インサイチュで脱保護するか、またはステップワイズで脱保護することで、化合物 (I) [すなわち、式 (I)] を得ることができる。

40

【0130】
スキーム III

50

【化 3 4】



10

例えば、式（Ⅰ）の化合物は、スキームⅠⅠⅠに示されるように形成され得る。遷移金属によって触媒される反応を使用して化合物（ⅰ）をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることによって化合物（ⅱ）を得ることができる。化合物（ⅱ）を選択的にハロゲン化することで化合物（ⅱⅱ）を得ることができる。化合物（ⅱⅱ）を保護することで化合物（ⅱⅴ）を得ることができる。化合物（ⅱⅴ）をボロン酸またはボロン酸エステルと反応させることで化合物（ⅴ）を得ることができる。化合物（ⅴ）を、インサイチュで脱保護するか、またはステップワイズで脱保護することで、化合物（ⅴⅱ）〔すなわち、式（Ⅰ）〕を得ることができる。

20

【実施例】

【0131】

以下の実施例は、単に例示を意図するものであり、いかなる様式においても限定と見なしてはならない。別段の指定がない限り、下記の実施例における実験方法は従来の方法である。別段の指定がない限り、試薬及び材料はすべて商業的に利用可能なものである。用いられる溶媒及び化学物質はすべて、分析グレードのものまたは化学的に純粋なものである。溶媒はすべて、使用前に再蒸留される。無水溶媒はすべて、標準的な方法または参照方法に従って調製される。

略語

30

40

50

【表 1】

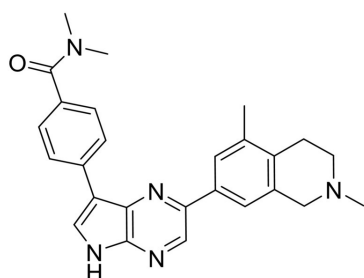
Ts	p-トルエンスルホニル(トシル)	
THF	テトラヒドロフラン	
DCM	ジクロロメタン	
Et	エチル	
Ac	アセチル	
LCMS	液体クロマトグラフ質量分析計	
Me	メチル	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	10
BPD	ビス(ピナコラト)ジボロン	
pin	ピナコリル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
PE	石油エーテル	
TLC	薄層クロマトグラフィー	20
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
HATU	2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
TBS	tert-ブチルジメチルシリル	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
T3P	プロピルホスホン酸無水物	
IPA	イソプロピルアルコール	30
UV	紫外線	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	

【0132】

実施例 1：4-[2-(2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド

40

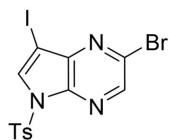
【化 35】



50

【0133】

ステップ1：2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン
【化36】

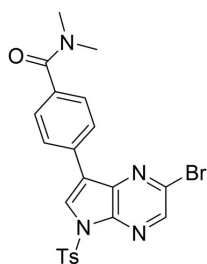


2-ブロモ-7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (162 g、500 mmol) を無水DMF (1500 mL) 中に含む溶液に対して、水素化ナトリウム (30.0 g、750 mmol) を0℃で徐々に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌した後、TsCl (124 g、650 mmol) を徐々に添加した。混合物を攪拌しながら室温に温めた。3時間後、反応混合物を氷水 (2 L) に注ぎ入れ、沈殿物をろ過によって収集した。固体を水ですすいだ後 (200 mL で5回)、減圧下で乾燥させることで表題化合物 (239 g、99%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 479.9。

10

【0134】

ステップ2：4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド
【化37】



20

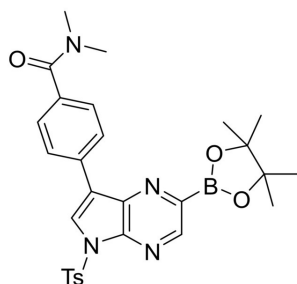
2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (240 mg、0.50 mmol) 及び [4-(ジメチルカルバモイル)フェニル] ボロン酸 (106 mg、0.52 mmol) を1,4-ジオキサン (6 mL) 及び水 (1 mL) 中に含む溶液に対して、K₂CO₃ (207 mg、1.42 mmol) 及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (41 mg、0.048 mmol) を添加した。窒素雰囲気下、70℃で3時間攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH (9:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (200 mg、75%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 499.2。

30

【0135】

ステップ3：N,N-ジメチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド
【化38】

40



50

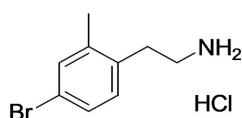
4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（950mg、1.90mmol）及びBPD（531mg、2.09mmol）をジオキサン（15mL）中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、KOAc（373mg、3.80mmol）及びPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（155mg、0.190mmol）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、水（10mL）で希釈した。得られた混合物をCH₂Cl₂で抽出（10mLで3回）した。有機層を統合し、水（30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してからろ過した。ろ液を減圧下で濃縮することで、表題化合物（1.0g、93%）を得た。LCMS（M-pin）⁺ = 465.1。

10

【0136】

ステップ4：2-（4-ブromo-2-メチルフェニル）エタンアミン塩酸塩

【化39】



2-（4-ブromo-2-メチルフェニル）アセトニトリル（30.0g、0.143mol）をMeOH（200mL）中に含む溶液に対して、NiCl₂・6H₂O（3.39g、0.0143mol）、Boc₂O（62.3g、0.286mol）を0℃で添加した。次に、NaBH₄（64.8g、1.71mol）を15分以内に徐々に添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物の反応を氷水で停止した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出（1000mLで3回）した。有機相を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物に対して、HClを含むMeOH（7N、50mL、0.350mol）を室温で添加し、溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮することで表題化合物（35.0g、粗生成物）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 214.0。

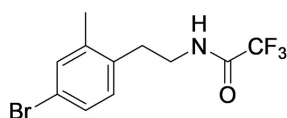
20

【0137】

ステップ5：N-〔2-（4-ブromo-2-メチルフェニル）エチル〕-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

30

【化40】



2-（4-ブromo-2-メチルフェニル）エタンアミン塩酸塩（350mg、粗生成物）をDCM（15mL）中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対してTEA（345mg、3.42mmol）及びTFAA（356mg、1.70mmol）を窒素雰囲気下、0℃で添加した。15時間後、水（20mL）を添加することによって反応液の反応を停止した。得られた溶液をDCMで抽出（35mLで3回）した。有機相を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮することで表題化合物（271mg、2ステップで61%）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 310.0。

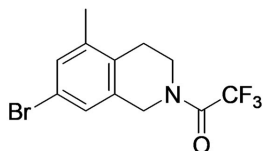
40

【0138】

ステップ6：1-（7-ブromo-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル）-2,2,2-トリフルオロエタノン

50

【化 4 1】



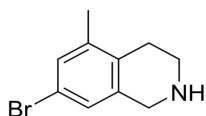
N-[2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(271mg、0.874mmol)をAcOH(3mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、H₂SO₄(2mL)及びパラホルムアルデヒド(176mg、1.95mmol)を室温で添加した。16時間後、水(30mL)を添加することによって反応液を希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出(50mLで3回)した。有機相を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物をC18カラムクロマトグラフィー(MeCNを含む水(40%→70%))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(100mg、36%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 322.2。

10

【0139】

ステップ7: 7-ブロモ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化 4 2】



20

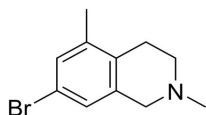
1-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(100mg、0.270mmol)をEtOH(5mL)及び水(1mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、K₂CO₃(147mg、1.06mmol)を室温で添加した。得られた混合物を80℃に温めた。2時間後、反応液を冷却し、水(10mL)で希釈した。得られた混合物をDCMで抽出(30mLで3回)した。有機相を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮することで表題化合物(49mg、81%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 226.1。

30

【0140】

ステップ8: 7-ブロモ-2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化 4 3】



40

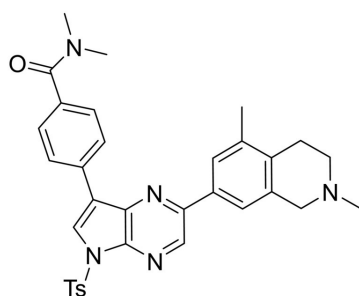
7-ブロモ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(100mg、0.398mmol)及びホルマリン(40%、45mg、0.597mmol)をMeOH(5mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、NaBH₃CN(39mg、0.60mmol)を窒素雰囲気下、室温で徐々に添加した。3時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH(10:1))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(102mg、99%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 240.0。

【0141】

ステップ9: 4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,

50

N-ジメチルベンズアミド
【化44】



10

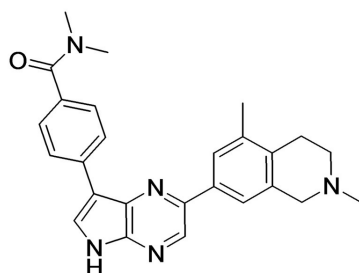
N, N-ジメチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド (77 mg、0.166 mmol) 及び 7-ブromo-2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (20 mg、0.083 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) 及び水 (0.60 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、 K_2CO_3 (35 mg、0.250 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (7 mg、0.008 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。混合物を攪拌しながら 100℃ に加熱した。2 時間後、反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を DCM (10 mL) で希釈してからろ過した。フィルター上のケーキを DCM で洗浄 (6 mL で 3 回) した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH (10:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (27 mg、16%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 580.6.

20

【0142】

ステップ 10: 4-[2-(2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド

【化45】



30

4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (34 mg、0.058 mmol) を MeOH (3 mL) 中に含む混合物を攪拌しながら、この混合物に対して、 K_2CO_3 (57 mg、0.393 mmol) を環境雰囲気下、70℃ で添加した。混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) を添加した。得られた混合物を CH_2Cl_2 で抽出 (50 mL で 3 回) した。有機層を統合し、ブラインで洗浄 (30 mL で 2 回) し、無水 Na_2SO_4 で脱水してからろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製することで実施例 1 (9.8 mg、12%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.42-8.35 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m,

40

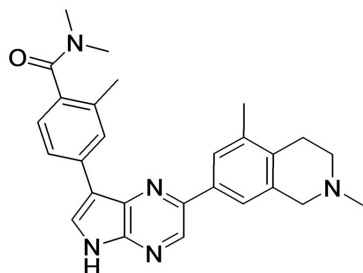
50

2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 426.4。

【0143】

実施例2：4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化46】

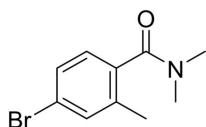


10

【0144】

ステップ1：4-ブロモ-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化47】



20

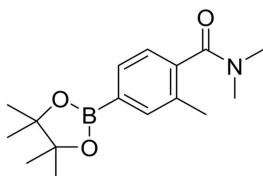
4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (25.0 g、116 mmol) を SOCl₂ (200 mL) 中に含む混合物を 60℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を無水DCM (200 mL) に再溶解した。ジメチルアミン塩酸塩 (14.0 g、174.4 mmol) 及び TEA (80 mL、581 mmol) を 0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (200 mL) を添加し、混合物を DCM で抽出 (200 mL で3回) した。有機層を統合し、ブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で濃縮することで表題化合物 (28.0 g、99%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 242.0, 244.0。

30

【0145】

ステップ2：N,N,2-トリメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化48】



40

4-ブロモ-N,N,2-トリメチルベンズアミド (28.0 g、115 mmol)、BPD (44.0 g、174 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5.1 g、6.94 mmol)、及び AcOK (22.7 g、231 mmol) を窒素雰囲気下でジオキサン (400 mL) に添加した。反応混合物を加熱して一晩還流してから室温に冷却した。EtOAc (400 mL) を添加し、混合物をブラインで洗浄 (300 mL で2回) した。水層を EtOAc (400 mL) で抽出した。有機層を統合し、Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:5→2:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (

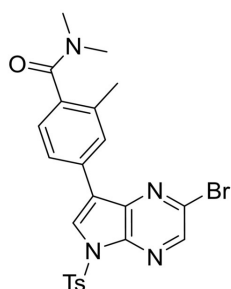
50

26.0 g、73%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 290.1。

【0146】

ステップ3: 4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化49】



10

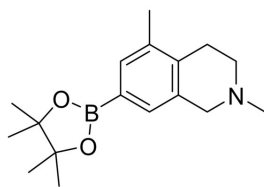
2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(16.5 g、34.6 mmol)及びN,N,2-トリメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(10.0 g、34.5 mmol)をジオキサン(150 mL)及び水(50 mL)中に含む溶液に対して、K₂CO₃(9.55 g、69.2 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(1.54 g、2.07 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。50℃で5時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE(1:2→2:1))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(11.0 g、62%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.09-8.01(m, 4H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.29(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.02(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H)。LCMS (M+H)⁺ = 513.0。

20

【0147】

ステップ4: 2,5-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化50】



30

7-ブromo-2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.5 g、10.4 mmol)、BPD(3.96 g、15.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(457 mg、0.62 mmol)、及びAcOK(2.0 g、20.8 mmol)を窒素雰囲気下でジオキサン(50 mL)に添加した。反応混合物を加熱して一晩還流してから室温に冷却した。EtOAc(50 mL)を添加し、混合物をブラインで洗浄(30 mLで2回)した。水層をEtOAc(50 mL)で抽出した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM(1:15))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(2.11 g、71%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 288.1。

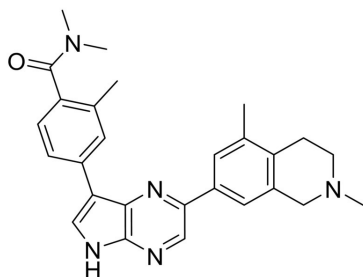
40

【0148】

ステップ5: 4-(2-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

50

【化 5 1】

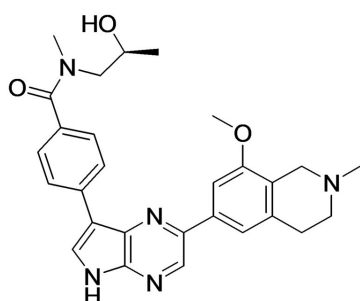


4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド(2.7g、5.26mmol)、2,5-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.11g、7.37mmol)、Pd(dppf)Cl₂(231mg、0.316mmol)、及びK₂CO₃(2.18g、15.8mmol)を窒素雰囲気下でジオキサン(50mL)及び水(10mL)に添加した。反応混合物を加熱して一晩還流してから室温に冷却した。反応混合物をEtOAc(40mL)及び水(40mL)で分配した後、水層をEtOAcで抽出(40mLで2回)した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM(1:50→1:10)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで実施例2(0.90g、39%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.27-8.18(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.25(d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.63-3.55(m, 2H), 3.03(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.80-2.63(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.34-2.28(m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 440.4。

【0149】

実施例3：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミド

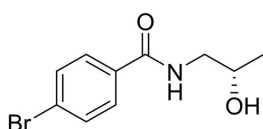
【化 5 2】



【0150】

ステップ1：4-ブromo-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド

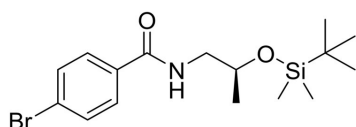
【化 5 3】



4-ブromo安息香酸(11.80g、55.8mmol)をDMF(120mL)中に

含む溶液に対して、DIPEA (10.50 g、104 mmol)、HATU (22.40 g、58.9 mmol)、及び (2S)-1-アミノプロパン-2-オール (4.00 g、53.3 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。水を添加することによって反応液の反応を停止した。得られた混合物をEtOAcで抽出 (600 mLで3回) した。有機層を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (30:70) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (12.0 g、88%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 258.1 [0151]

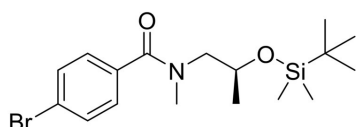
ステップ2: 4-ブロモ-N-[(2S)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]ベンズアミド
【化54】



4-ブロモ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド (12.0 g、46.7 mmol) 及び TBSCl (15.0 g、59.0 mmol) をDCM (150 mL) 中に含む混合物を攪拌しながら、この混合物に対して、Et₃N (15.0 g、1.49 mmol) を0℃で滴下して添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。水を添加することによって反応液の反応を停止した。得られた混合物をDCMで抽出 (500 mLで3回) した。有機層を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮することで表題化合物 (19.0 g、粗生成物) を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく直接的にステップ3において使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 372.2。

【0152】

ステップ3: 4-ブロモ-N-[(2S)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-N-メチルベンズアミド
【化55】



4-ブロモ-N-[(2S)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]ベンズアミド (19.0 g、ステップ2から得られた粗生成物) をDMF (120 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、NaH (5.10 g、鉍物油中60%、127 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で徐々に添加した。得られた混合物を30分間攪拌した後、CH₃I (9.50 g、63.6 mmol) を0℃で滴下して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。氷水を用いて反応液の反応を0℃で停止した。得られた混合物をEtOAcで抽出 (700 mLで3回) した。有機層を統合し、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮することで表題化合物 (18.0 g、粗生成物) を得た。この粗生成物を、さらに精製することなく直接的にステップ4において使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 386.3。

【0153】

ステップ4: 4-ブロモ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチルベンズアミド

10

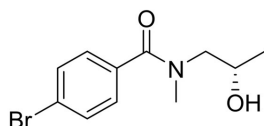
20

30

40

50

【化 5 6】



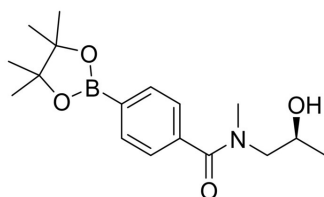
4-ブロモ-N-[(2S)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-N-メチルベンズアミド(18.0g、ステップ3から得られた粗生成物)をTHF(200mL)中に含む溶液に対して、TBAF(THF中1.0M、70mL、70mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(8.3g、3ステップで65%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

10

【0154】

ステップ5：N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化 5 7】



20

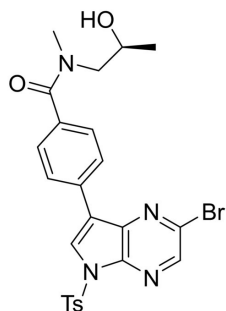
4-ブロモ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチルベンズアミド(8.3g、30.5mmol)及びBPD(12.0g、44.9mmol)をジオキサン(200mL)中に含む溶液に対して、Pd(dppf)Cl₂·DCM(2.60g、3.02mmol)及びKOAc(9.30g、90.0mmol)を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却してからろ過した。フィルター上のケーキをジオキサンですすいだ(10mLで3回)。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(7.8g、80%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 320.2。

30

【0155】

ステップ6：(S)-4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化 5 8】



40

表題化合物(866mg、88%)は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式でN-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド及び2-ブロモ-7-

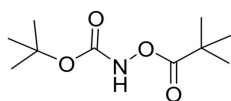
50

ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 543.0。

【0156】

ステップ7: tert-ブチル(ピバロイルオキシ)カルバメート

【化59】

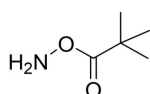


ピバロイル無水物(17.0g、86.7mmol)をCHCl₃(300mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、tert-ブチルN-ヒドロキシカルバメート(10.0g、71.3mmol)を0℃で滴下して添加した。反応混合物を70℃に16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(500mL)及び水(500mL)で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮することで表題化合物(7.2g、46%)を得た。

【0157】

ステップ8: O-ピバロイルヒドロキシルアミン

【化60】

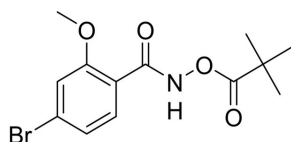


tert-ブチル(ピバロイルオキシ)カルバメート(26.4g、97mmol)を無水ジエチルエーテル(240mL)中に含む溶液に対して、TFA(9.6g、99mmol)を室温で徐々に添加した。得られた混合物を1時間攪拌した後、ヘキサン(250mL)を添加した。得られた混合物を10分間高速で攪拌した。沈殿物をろ過によって収集し、ヘキサンですすぎ(20mLで3回)、真空オーブン中で一晩乾燥させることで表題化合物(24.8g、91%)を白色の固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 118.2。

【0158】

ステップ9: 4-ブロモ-2-メトキシ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド

【化61】



4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸(10.0g、43.3mmol)をTHF(150mL)中に含む溶液に対して、T3P(27.6g、86.6mmol)を窒素雰囲気下、0℃で添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次に、DIPEA(17.1g、132mmol)及びO-ピバロイルヒドロキシルアミン(12.0g、103mmol)を室温で徐々に添加した。反応混合物をさらに16時間攪拌した。水(300mL)を添加することによって反応液の反応を停止した後、この溶液を酢酸エチルで抽出(500mLで3回)した。有機相を統合し、ブラインで洗浄してからNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン(0:1→1:10))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(9.83g、69%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 330.2。

【0159】

ステップ10: 6-ブロモ-8-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

10

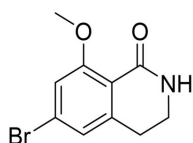
20

30

40

50

【化 6 2】

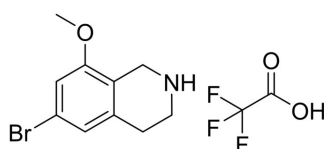


4-ブロモ-2-メトキシ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド (10.0 g、29.8 mmol) 及び KOAc (6.67 g、64.6 mmol) を MeCN (200 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、ジクロロ (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ロジウム (III) ダイマー (968 mg、1.489 mmol) を窒素雰囲気下、室温で添加した。この混合物に対してエチレンを -30℃ で 1 時間通気した。得られた混合物を、3 バールのエチレン雰囲気下、室温でさらに 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH (10:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (2.3 g、28%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 256.1。

【0160】

ステップ 11: 6-ブロモ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; トリフルオロ酢酸

【化 6 3】

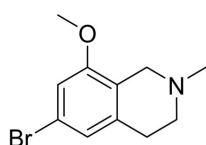


6-ブロモ-8-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (400 mg、1.56 mmol) を THF (20.0 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、BH₃-Me₂S (8.00 mL、84.3 mmol) を窒素雰囲気下、70℃ で添加した。得られた混合物を 70℃ で 12 時間攪拌した後、室温に冷却した。氷冷水を用いて反応液の反応を停止した。この混合物に対して NaOH (5 M、30 mL) を添加した。得られた混合物を 70℃ でさらに 30 分間攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を EtOAc で抽出 (20 mL で 3 回) した。有機層を統合し、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を C18 クロマトグラフィー (アセトニトリル/水 (TFA 含有率 0.05%) (0:1 → 3:7) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (240 mg、43%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 242.0。

【0161】

ステップ 12: 6-ブロモ-8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【化 6 4】



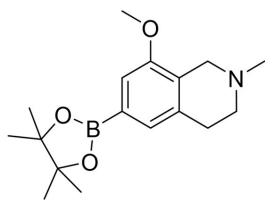
6-ブロモ-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; トリフルオロ酢酸 (220 mg、0.620 mmol)、HOAc (0.01 mL、0.173 mmol)、及びホルマリン (37%、104 mg、1.28 mmol) を MeOH (10 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、NaBH₃CN (85 mg、1.28 mmol) を 0℃ で徐々に添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を C18 クロマトグラフィー (アセトニトリル/水 (NH₄HCl

O₃含有率0.1%) (1:1→8:2)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(90mg、57%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 256.0。

【0162】

ステップ13: 8-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化65】



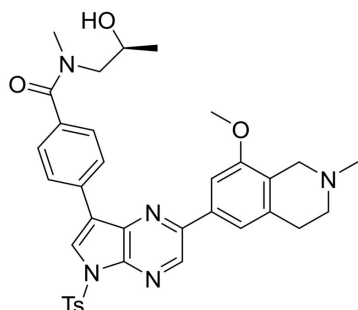
10

表題化合物(210mg、81%)は、実施例2のステップ4の様式と同様の様式で6-ブロモ-8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン及びBPDから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 304.1。

【0163】

ステップ14: (S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミド

【化66】



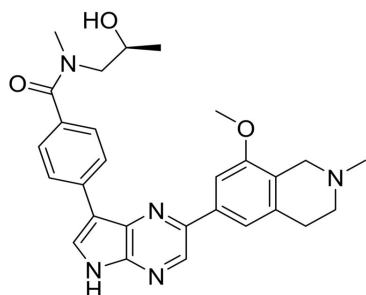
30

表題化合物(62mg、64%)は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で8-メトキシ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、及び(S)-4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミドから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 640.5。

【0164】

ステップ15: (S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミド

【化67】



40

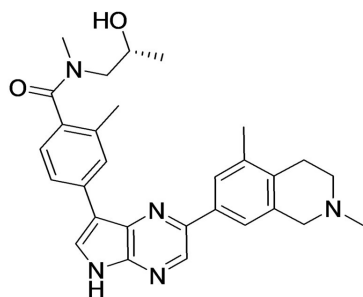
50

実施例 3 (18 mg、41%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (S) - N - (2-ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) - N-メチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.37 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 10.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 4.07-3.83 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 3.31-3.12 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.18-0.75 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 486.5。

【0165】

実施例 4: (R) - 4 - (2 - (2, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) - N - (2-ヒドロキシプロピル) - N, 2-ジメチルベンズアミド

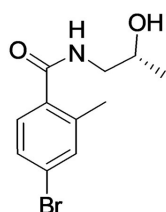
【化 68】



【0166】

ステップ 1: (R) - 4-ブromo-N-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチルベンズアミド

【化 69】

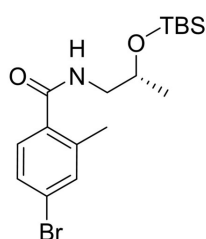


表題化合物 (24.5 g、97%) は、実施例 3 のステップ 1 の様式と同様の様式で 4-ブromo-2-メチル安息香酸及び (R) - 1-アミノプロパン-2-オールから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

【0167】

ステップ 2: (R) - 4-ブromo-N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-2-メチルベンズアミド

【化 70】

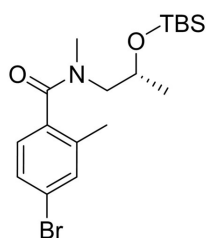


表題化合物（48.00 g、粗生成物）は、実施例3のステップ2の様式と同様の様式で（R）-4-ブromo-N-（2-ヒドロキシプロピル）-2-メチルベンズアミドから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 386.1。

【0168】

ステップ3：（R）-4-ブromo-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-N, 2-ジメチルベンズアミド

【化71】



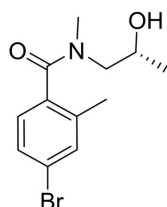
10

表題化合物（32.9 g、2ステップで91%）は、実施例3のステップ3の様式と同様の様式で（R）-4-ブromo-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-2-メチルベンズアミドから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 399.9。

【0169】

ステップ4：（R）-4-ブromo-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N, 2-ジメチルベンズアミド

【化72】



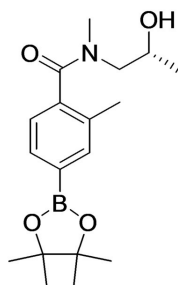
20

表題化合物（21.0 g、80%）は、実施例3のステップ4の様式と同様の様式で（R）-4-ブromo-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-N, 2-ジメチルベンズアミドから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 286.1。

【0170】

ステップ5：（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N, 2-ジメチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド

【化73】



30

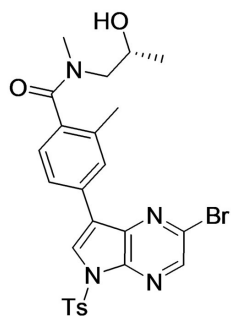
40

表題化合物（11.5 g、24%）は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で（R）-4-ブromo-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N, 2-ジメチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 334.2。

【0171】

50

ステップ6：(R)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド
【化74】



10

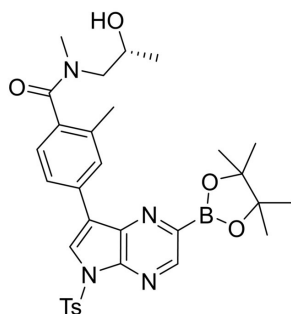
表題化合物(170mg、51%)は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド及び2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 557.2。

【0172】

ステップ7：(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

20

【化75】



30

表題化合物(100mg、71%)は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で(R)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M-pin)⁺ = 523.3。

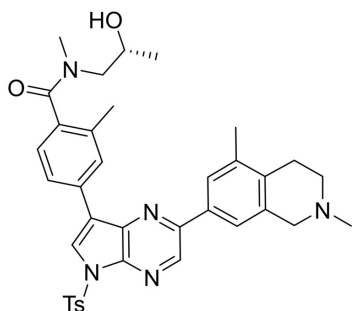
【0173】

ステップ8：(R)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 7 6】



10

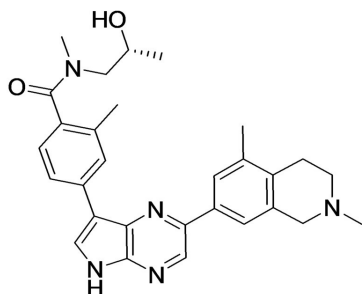
表題化合物（40 mg、32%）は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N，2-ジメチル-4-（2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジニン-7-イル）ベンズアミド及び7-ブromo-2，5-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 638.5。

【0174】

ステップ9：（R）-4-（2-（2，5-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジニン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N，2-ジメチルベンズアミド

20

【化 7 7】



30

実施例4（5 mg、12%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で（R）-4-（2-（2，5-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジニン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N，2-ジメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.34（s，1 H），8.87（s，1 H），8.46（s，1 H），8.26-8.19（m，2 H），8.22-8.15（m，1 H），7.88（s，1 H），7.74（s，1 H），7.26（d，J = 7.8 Hz，1 H），4.83-4.77（m，1 H），4.06-3.75（m，1 H），3.63（s，2 H），3.57-3.49（m，1 H），3.07-3.01（m，2 H），2.91-2.86（m，2 H），2.79-2.69（m，4 H），2.41（s，3 H），2.35-2.27（m，6 H），1.18-0.86（m，3 H）。LC-MS（M+H）⁺ = 484.5。

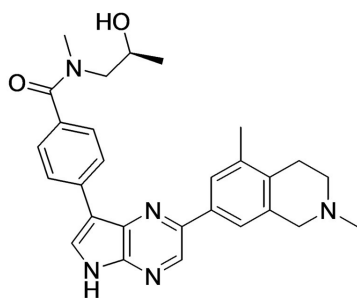
40

【0175】

実施例5：（S）-4-（2-（2，5-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジニン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチルベンズアミド

50

【化 7 8】

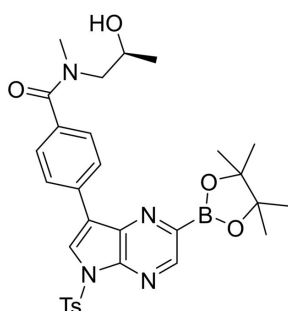


10

【0176】

ステップ1：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

【化 7 9】



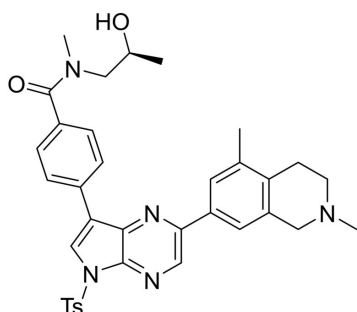
20

表題化合物(71mg、83%)は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で(S)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M-pin)⁺ = 509.4。

【0177】

ステップ2：(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化 8 0】



40

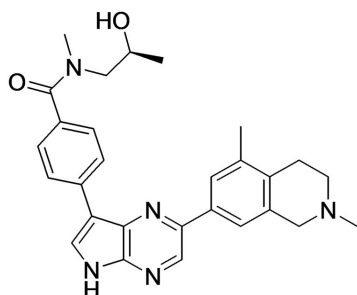
表題化合物(150mg、50%)は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド及び7-ブromo-2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 624.5。

50

【0178】

ステップ3：(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化81】



10

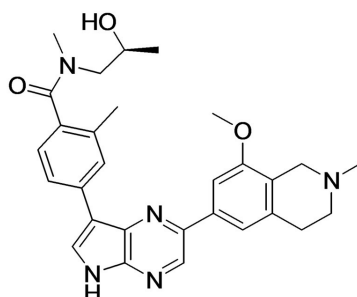
実施例5(4.5mg、4.5%)は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミドから調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.41-8.34(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.73(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.83(s, 1H), 4.04-3.87(m, 1H), 3.60(s, 2H), 3.52-3.47(m, 1H), 3.22-3.18(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.79-2.72(m, 2H), 2.71-2.64(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.18-0.88(m, 3H)。LC-MS(M+H)⁺ = 470.5。

20

【0179】

実施例6：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化82】

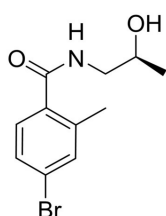


40

【0180】

ステップ1：(S)-4-ブromo-N-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチルベンズアミド

【化83】



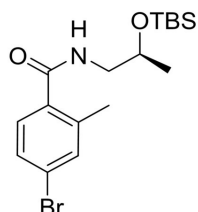
50

表題化合物（14.0 g、97%）は、実施例3のステップ1の様式と同様の様式で（S）-1-アミノプロパン-2-オール及び3-ブロモ-5-メチル安息香酸から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 272.3。

【0181】

ステップ2：（S）-4-ブロモ-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-2-メチルベンズアミド

【化84】



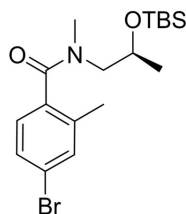
10

表題化合物（21.8 g、89%）は、実施例3のステップ2の様式と同様の様式で（S）-4-ブロモ-N-（2-ヒドロキシプロピル）-2-メチルベンズアミド及びTBSClから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 386.2。

【0182】

ステップ3：（S）-4-ブロモ-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド

【化85】



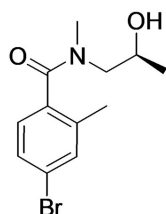
20

表題化合物（13.1 g、61%）は、実施例3のステップ3の様式と同様の様式で（S）-4-ブロモ-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-2-メチルベンズアミド及びMeIから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 400.2。

【0183】

ステップ4：（S）-4-ブロモ-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド

【化86】



30

40

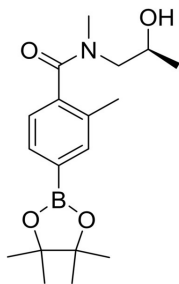
表題化合物（6.36 g、81%）は、実施例3のステップ4の様式と同様の様式で（S）-4-ブロモ-N-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロピル）-N,2-ジメチルベンズアミドから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 286.2。

【0184】

ステップ5：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド

50

【化 8 7】



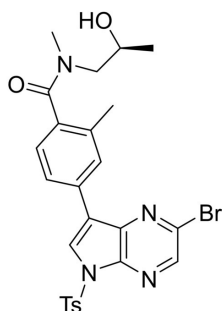
10

表題化合物（7.78 g、64%）は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で（S）-4-ブロモ-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 334.4。

【0185】

ステップ6：（S）-4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド

【化 8 8】



20

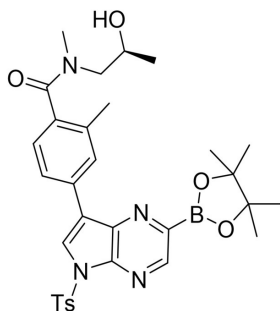
表題化合物（495 mg、34%）は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 557.1。

30

【0186】

ステップ7：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチル-4-（2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化 8 9】



40

表題化合物（330 mg、60%）は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で（S）-4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド及びBPDから調

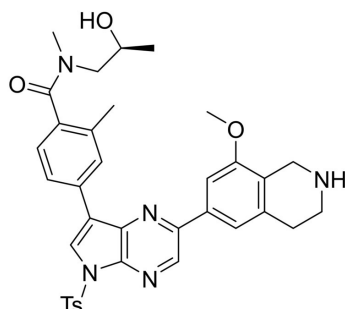
50

製した。LC-MS (M-pin)⁺ = 523.2。

【0187】

ステップ8：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化90】



10

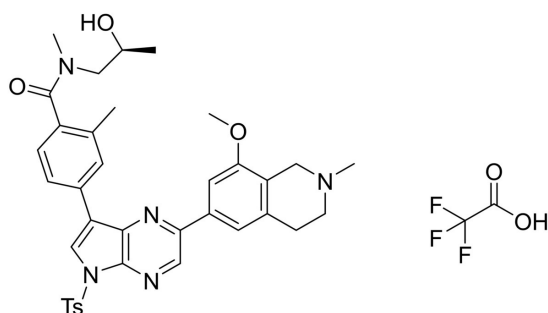
表題化合物(203mg、59%)は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で(S)-7-(4-((2-ヒドロキシプロピル)(メチル)カルバモイル)-3-メチルフェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルボロン酸及び6-ブromo-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;トリフルオロ酢酸から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 640.7。

20

【0188】

ステップ9：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド;トリフルオロ酢酸

【化91】



30

(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド(250mg、0.391mmol)及びホルマリン(30%、63mg、0.63mmol)をMeOH(10mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、HOAc(1滴)及びNaBH₃CN(39mg、0.63mmol)をN₂雰囲気下、室温で添加した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をC18クロマトグラフィー(アセトニトリル/水(TFA含有率0.05%)(0:1→3:7)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(194mg、65%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 654.5。

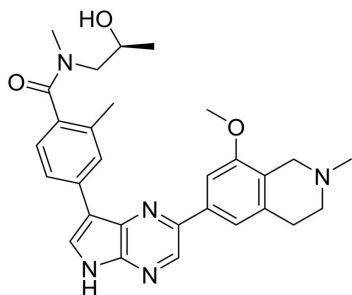
40

【0189】

ステップ10：(S)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,2-ジメチルベンズアミド

50

【化 9 2】



10

実施例 6 (37 mg、32%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (S) - N - (2-ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) - N, 2-ジメチルベンズアミド; トリフルオロ酢酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.19-8.09 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.06-3.76 (m, 4 H), 3.57-3.46 (m, 3 H), 3.16-3.01 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 4 H), 2.68-2.60 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34-2.26 (m, 3 H), 1.18-0.84 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 500.3。

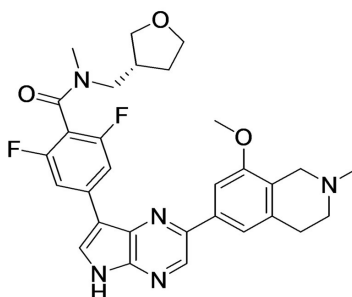
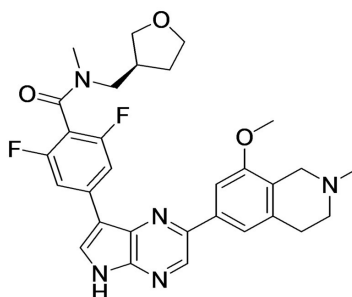
20

【0190】

実施例 7A / 7B: (S) - 2, 6-ジフルオロ-4 - (2 - (8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) - N-メチル-N - ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ベンズアミド、及び (R) - 2, 6-ジフルオロ-4 - (2 - (8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) - N-メチル-N - ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ベンズアミド

30

【化 9 3】



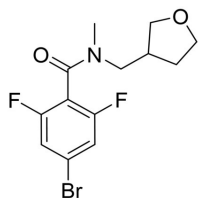
40

【0191】

ステップ 1: 4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N-メチル-N - ((テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) ベンズアミド

50

【化 9 4】

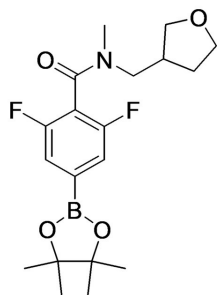


表題化合物（1.47 g、56%）は、実施例 3 のステップ 1 の様式と同様の様式で 4-ブロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸及び N-メチル（テトラヒドロフラン-3-イル）メタンアミンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 334.0。

【0192】

ステップ 2：2,6-ジフルオロ-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド

【化 9 5】

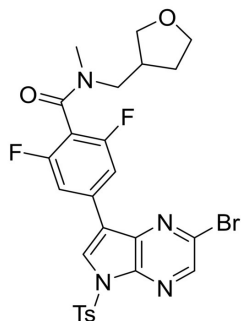


表題化合物（0.90 g、54%）は、実施例 3 のステップ 5 の様式と同様の様式で 4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド及び BPD から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 382.2。

【0193】

ステップ 3：4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2,6-ジフルオロ-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド

【化 9 6】



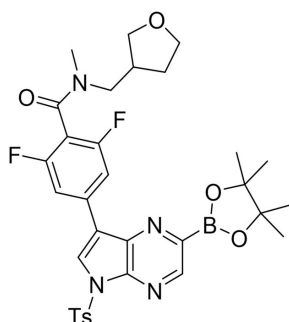
表題化合物（47 mg、76%）は、実施例 1 のステップ 2 の様式と同様の様式で 2,6-ジフルオロ-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド及び 2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 605.2。

【0194】

ステップ 4：2,6-ジフルオロ-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）

) メチル) - 4 - (2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) ベンズアミド

【化 9 7】



10

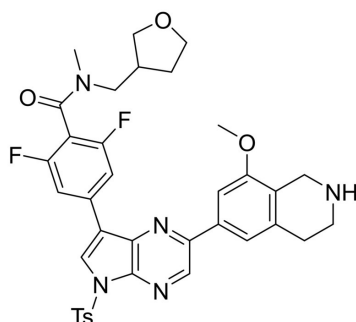
表題化合物 (131 mg、32%) は、実施例 1 のステップ 3 の様式と同様の様式で 4 - (2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド及び BPD から調製した。LC-MS (M-pin)⁺ = 571.4。

【0195】

ステップ 5: 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

20

【化 9 8】



30

表題化合物 (66 mg、87%) は、実施例 1 のステップ 9 の様式と同様の様式で 2, 6 - ジフルオロ - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 4 - (2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) ベンズアミド及び 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン; トリフルオロ酢酸から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 688.5。

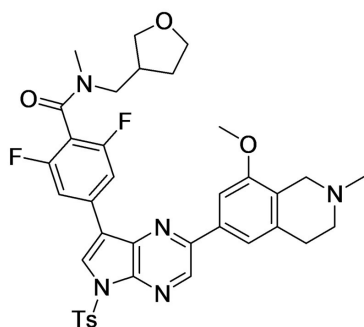
【0196】

ステップ 6: 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

40

50

【化 9 9】



10

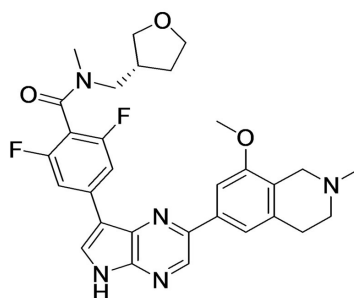
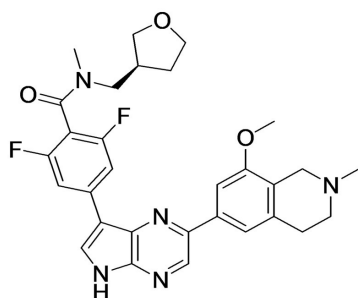
表題化合物（67 mg、87%）は、実施例 6 のステップ 9 の様式と同様の様式で 2, 6-ジフルオロ-4-（2-（8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド及びホルマリリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 702.4。

【0197】

ステップ 7: (S)-2, 6-ジフルオロ-4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド、及び (R)-2, 6-ジフルオロ-4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド

20

【化 100】



30

実施例 7A / 7B は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 2, 6-ジフルオロ-4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミドから調製した。これら 2 つの異性体生成物は、下記の条件の下、キラル HPLC で分離することによって同定した：カラム, Repaired IC, 0.46 × 10 cm, 5.0 m、移動相：IPA 中（ヘキサン：DCM = 3 : 1）70%（イソプロピルアミン含有率 0.2%）でのアイソクラティック（15 分間）、検出器, UV 254 nm。

40

【0198】

実施例 7A: (4 mg、4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28–8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85–3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29–3.22 (m, 1 H), 3.06–2.87 (m, 5 H), 2.72–2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04–1.85 (m, 1

50

H), 1.69–1.33 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 548.4。tR = 2.83分 (前述のキラルHPLC条件でのもの)。

【0199】

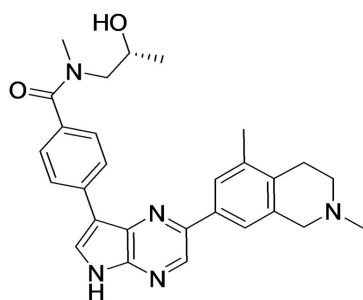
実施例7B: (4 mg、4%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.28–8.25 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85–3.47 (m, 5 H), 3.46 (s, 2 H), 3.29–3.22 (m, 1 H), 3.06–2.87 (m, 5 H), 2.72–2.54 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04–1.85 (m, 1 H), 1.69–1.33 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 548.4。tR = 3.86分 (前述のキラルHPLC条件でのもの)。

10

【0200】

実施例8: (R)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化101】

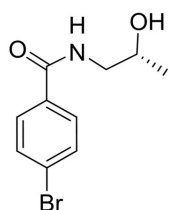


20

【0201】

ステップ1: 4-ブロモ-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド

【化102】



30

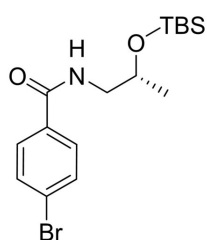
表題化合物 (4.63 g、67%) は、実施例3のステップ1の様式と同様の様式で4-ブロモ安息香酸及び(2R)-1-アミノプロパン-2-オールから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 258.1。

【0202】

ステップ2: 4-ブロモ-N-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]ベンズアミド

40

【化103】



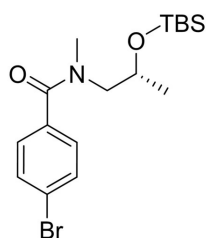
50

表題化合物（12.14 g、60%）は、実施例3のステップ2の様式と同様の様式で4-ブロモ-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ベンズアミド及びTBSClから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 372.3。

【0203】

ステップ3：4-ブロモ-N-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-N-メチルベンズアミド

【化104】



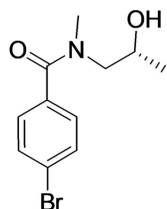
10

表題化合物（9.79 g、53%）は、実施例3のステップ3の様式と同様の様式で4-ブロモ-N-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]ベンズアミド及びMeIから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 386.1。

【0204】

ステップ4：4-ブロモ-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチルベンズアミド

【化105】



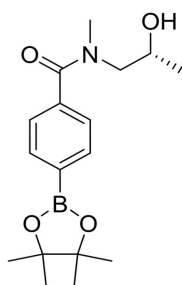
20

表題化合物（5.48 g、70%）は、実施例3のステップ4の様式と同様の様式で4-ブロモ-N-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-N-メチルベンズアミドから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

【0205】

ステップ5：(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化106】



30

40

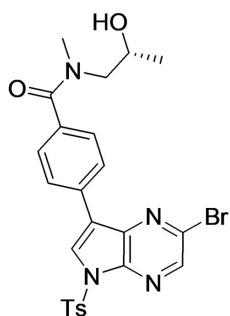
表題化合物（3.75 g、47%）は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で4-ブロモ-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 320.1。

【0206】

ステップ6：(R)-4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラ

50

ジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド
【化107】



10

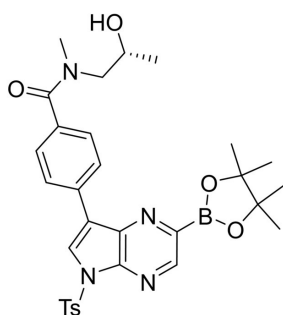
表題化合物(488mg、52%)は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 543.2。

【0207】

ステップ7: (R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

20

【化108】



30

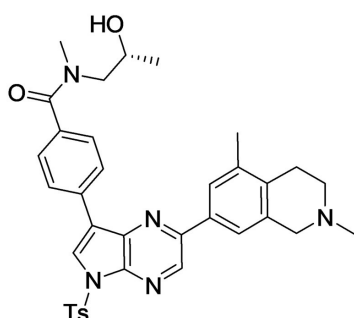
表題化合物(200mg、粗生成物)は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で(R)-4-(2-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M-pin)⁺ = 509.2。

【0208】

ステップ8: (R)-4-(2-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

40

【化109】



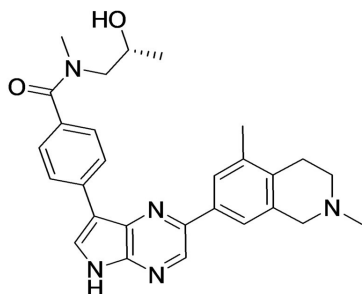
50

表題化合物（50 mg、2ステップで22%）は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド及び7-ブロモ-2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 624.5。

【0209】

ステップ9：（R）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチルベンズアミド

【化110】

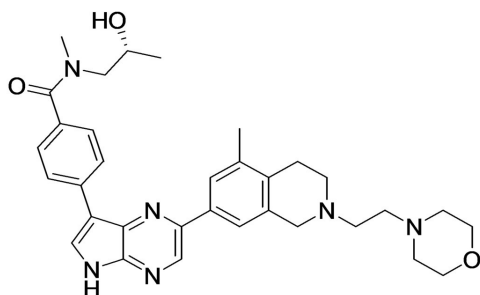


実施例8（15 mg、20%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で（R）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.38（s, 1H），8.87（s, 1H），8.50（s, 1H），8.41-8.35（m, 2H），7.85（s, 1H），7.73（s, 1H），7.55-7.49（m, 2H），4.84（s, 1H），4.06-3.80（m, 1H），3.60（s, 2H），3.54-3.47（m, 1H），3.27-3.12（m, 1H），3.04（s, 3H），2.79-2.71（m, 2H），2.71-2.63（m, 2H），2.38（s, 3H），2.31（s, 3H），1.20-0.86（m, 3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 470.5。

【0210】

実施例9：（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

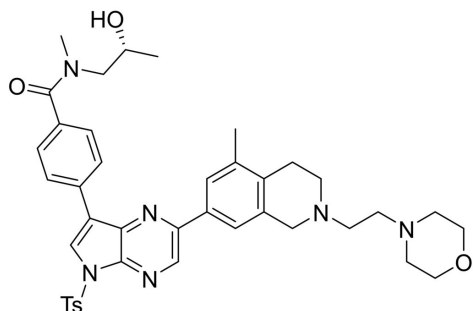
【化111】



【0211】

ステップ1：（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化 1 1 2】



10

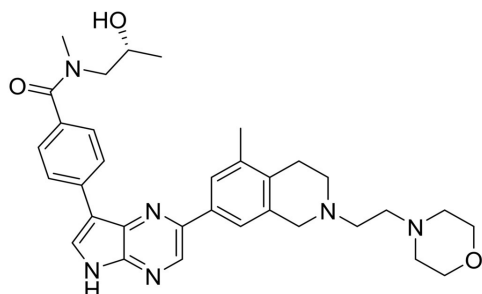
表題化合物（81mg、33%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で（R）-4-（2-ブプロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチルベンズアミド及び4-（2-（5-メチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）エチル）モルホリンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 723.1。

【0212】

ステップ2：（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル）ベンズアミド

20

【化 1 1 3】



30

実施例9（8mg、12%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル）ベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.39（s, 1H）, 8.88（s, 1H）, 8.51（s, 1H）, 8.37（s, 2H）, 7.86（s, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.52（d, J = 7.9 Hz, 3H）, 4.85（s, 1H）, 4.05-3.83（m, 1H）, 3.76-3.71（m, 2H）, 3.62-3.55（m, 5H）, 3.50-3.46（m, 2H）, 3.03（s, 3H）, 2.84-2.54（m, 5H）, 2.48-2.43（m, 6H）, 2.31（s, 3H）, 1.28-1.19（m, 1H）, 1.18-0.89（m, 3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 569.1。

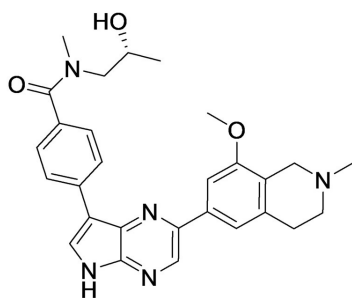
40

【0213】

実施例10：（R）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル）-N-メチルベンズアミド

50

【化 1 1 4】

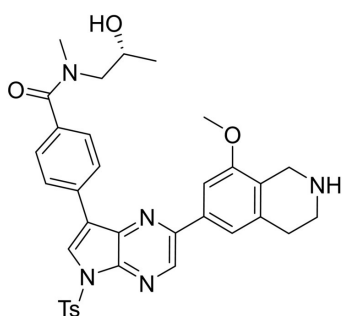


10

【0 2 1 4】

ステップ 1: (R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチルベンズアミド

【化 1 1 5】



20

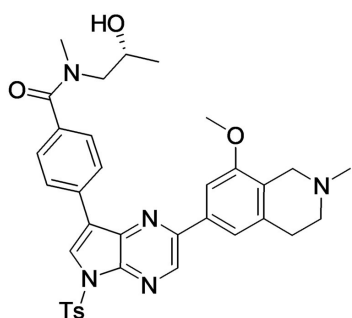
表題化合物 (33 mg、22%) は、実施例 1 のステップ 9 の様式と同様の様式で (R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチル - 4 - (2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) ベンズアミド及び 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン; トリフルオロ酢酸から調製した。LC-MS (M + H)⁺ = 626.3。

30

【0 2 1 5】

ステップ 2: (R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチルベンズアミド

【化 1 1 6】



40

表題化合物 (25 mg、83%) は、実施例 6 のステップ 9 の様式と同様の様式で (R) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチルベンズアミド及びホルマリンから調製した。LC-MS (M

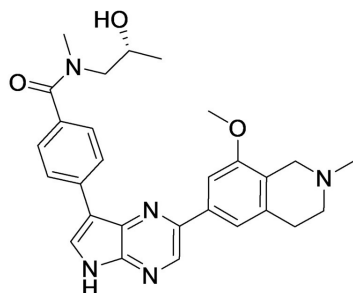
50

$(M+H)^+ = 640.4$ 。

【0216】

ステップ3：(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミド

【化117】



10

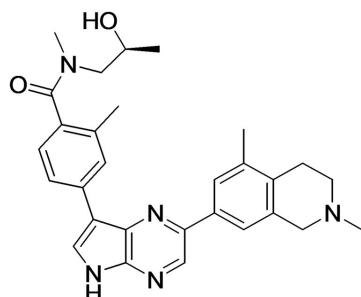
実施例10(6mg、36%)は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で(R)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミドから調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.35-3.12 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.19-0.85 (m, 3H)。LC-MS $(M+H)^+ = 486.4$ 。

20

【0217】

実施例11：(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化118】



30

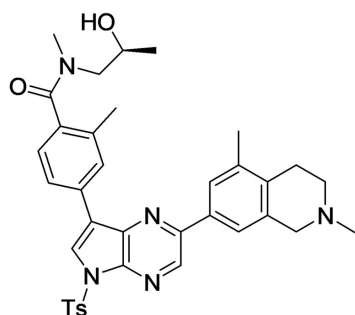
【0218】

ステップ1：(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 1 1 9】



10

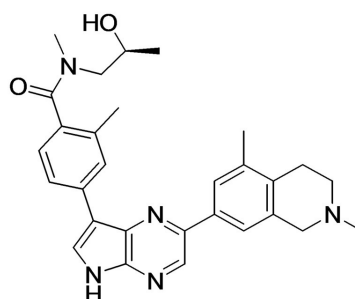
表題化合物（87 mg、32%）は、実施例 2 のステップ 5 の様式と同様の様式で（S）-4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 638.5。

【0219】

ステップ2：（S）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミド

20

【化 1 2 0】



30

実施例 11（16 mg、29%）は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で（S）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N,2-ジメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.35（s, 1H），8.88（s, 1H），8.47（s, 1H），8.28-8.17（m, 2H），7.90（s, 1H），7.77（s, 1H），7.29-7.23（m, 1H），4.83-4.77（m, 1H），4.03-3.97（m, 1H），3.78（s, 2H），3.58-3.49（m, 1H），3.43-3.33（m, 2H），3.20-3.02（m, 2H），2.91-2.79（m, 6H），2.35-2.28（m, 6H），1.18-0.83（m, 3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 484.5。

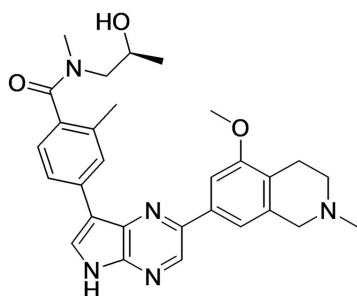
40

【0220】

実施例 12：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,2-ジメチルベンズアミド

50

【化 1 2 1】

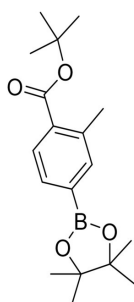


10

【0 2 2 1】

ステップ 1: tert-ブチル 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

【化 1 2 2】



20

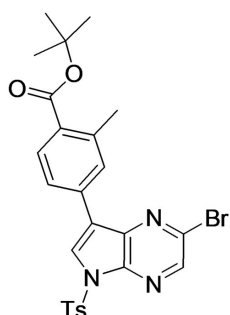
表題化合物 (1.1 g、81%) は、実施例 3 のステップ 5 の様式と同様の様式で tert-ブチル 4-ブromo-2-メチルベンゾエート及び BPD から調製した。LC-MS (M-t-Bu)⁺ = 263.2。

【0 2 2 2】

ステップ 2: tert-ブチル 4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2-メチルベンゾエート

30

【化 1 2 3】



40

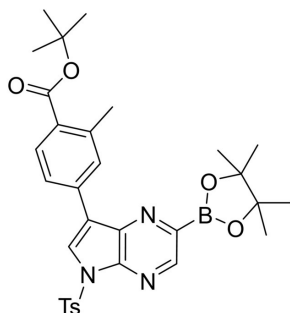
表題化合物 (1123 mg、72%) は、実施例 1 のステップ 2 の様式と同様の様式で 2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及び tert-ブチル 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 542.1。

【0 2 2 3】

ステップ 3: tert-ブチル 2-メチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンゾエート

50

【化 1 2 4】



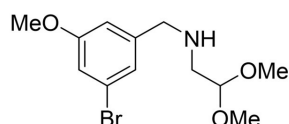
10

表題化合物（136 mg、76%）は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で tert-ブチル 4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジーン-7-イル）-2-メチルベンゾエート及びBPDから調製した。LC-MS（M-pin）⁺ = 508.3。

【0224】

ステップ4：N-（3-ブロモ-5-メトキシベンジル）-2,2-ジメトキシエタンアミン

【化 1 2 5】



20

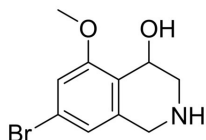
2,2-ジメトキシエタンアミン（1.09 g、10.4 mmol）をトルエン（15 mL）中に含む溶液に対して、3-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド（2.04 g、9.50 mmol）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、120℃で15時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、MeOH（15 mL）に再溶解した。混合物を氷浴中で冷却し、この混合物に対してNaBH₄（4.18 mg、110 mmol）を10分以内で徐々に添加した。得られた混合物を室温に温めた。5時間後、氷水（20 mL）を用いて反応液の反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出（50 mLで3回）した。有機相を統合し、ブラインで洗浄してからNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で濃縮することで表題化合物（2.80 g、粗生成物）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 304.4。

30

【0225】

ステップ5：7-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール

【化 1 2 6】



40

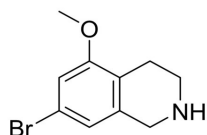
N-（3-ブロモ-5-メトキシベンジル）-2,2-ジメトキシエタンアミン（2.80 g、ステップ4から得られたもの）をHCl（6 M、6.0 mL）中に含む混合物を40℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製することで表題化合物（108 mg、2ステップで5%）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 258.1。

【0226】

ステップ6：7-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

50

【化 1 2 7】

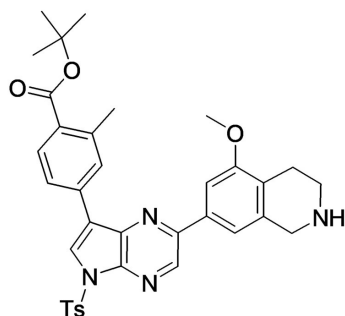


7-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-オール (100mg、0.38mmol) 及びトリエチルシラン (1.00mL、8.6mmol) をDCM (5mL) 中に含む混合物を攪拌しながら、この混合物に対して、TFA (0.50mL、4.4mmol) を窒素雰囲気下、室温で滴下して添加した。得られた混合物を40℃で48時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をEtOAc (30mL) 及び飽和NaHCO₃ (30mL) で分配した。有機層を統合し、分離し、Na₂SO₄で脱水してからろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をC18クロマトグラフィー (MeCNを含む0.05%のNH₄HCO₃水溶液 (45%→70%)) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (75mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 5H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。LCMS (M+H)⁺ = 242.1。

【0 2 2 7】

ステップ7: tert-ブチル 4- (2- (5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -5-トシル-5H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-7-イル) -2-メチルベンゾエート

【化 1 2 8】



表題化合物 (50mg、49%) は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で tert-ブチル 2-メチル-4- (2- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -5-トシル-5H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-7-イル) ベンゾエート及び7-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 625.4。

【0 2 2 8】

ステップ8: tert-ブチル 4- (2- (5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -5-トシル-5H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-7-イル) -2-メチルベンゾエート

10

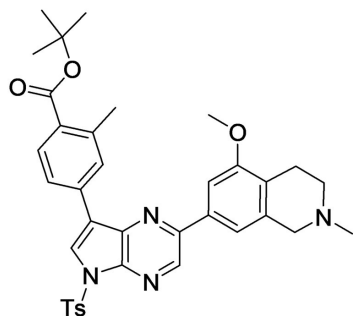
20

30

40

50

【化 1 2 9】



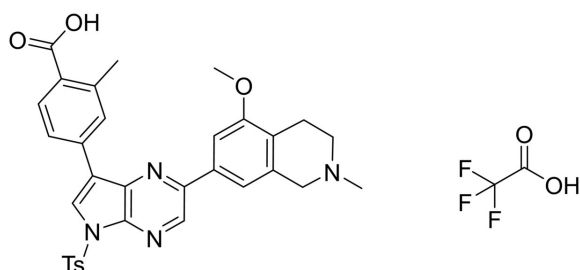
10

表題化合物（43 mg、47%）は、実施例 6 のステップ 9 の様式と同様の様式で *tert*-ブチル 4-（2-（5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルベンゾエート及びホルマリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 639.4。

【0 2 2 9】

ステップ 9：4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチル安息香酸；トリフルオロ酢酸

【化 1 3 0】



20

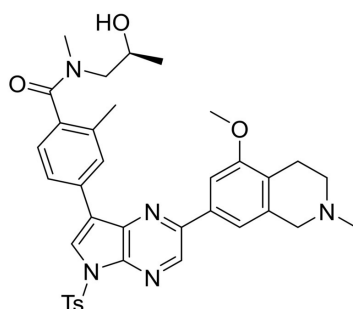
tert-ブチル 4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルベンゾエート（51 mg、0.076 mmol、1.00 当量、95%）を DCM（2 mL）中に含む溶液に対して、TFA（2 mL）を 0℃で添加した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌してから減圧下で濃縮することで表題化合物（37 mg、70%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 583.3。

30

【0 2 3 0】

ステップ 10：(S)-N-（2-ヒドロキシプロピル）-4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N, 2-ジメチルベンズアミド

【化 1 3 1】



40

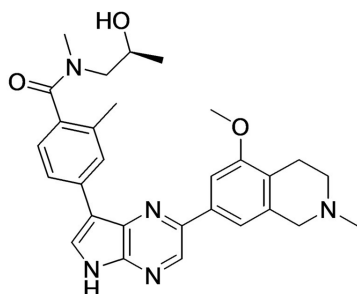
50

表題化合物（33 mg、89%）は、実施例3のステップ1の様式と同様の様式で4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチル安息香酸；トリフルオロ酢酸及び（S）-1-（メチルアミノ）プロパン-2-オールから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 654.4。

【0231】

ステップ11：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,2-ジメチルベンズアミド

【化132】

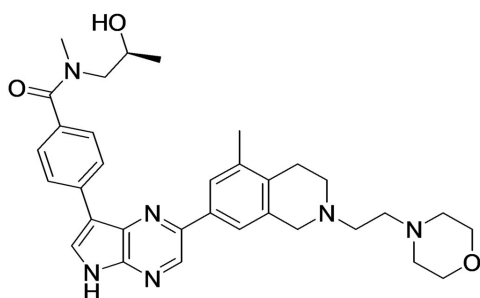


実施例12（13 mg、43%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-4-（2-（5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,2-ジメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.36（s, 1H）, 8.95（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.48（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 8.36（d, J = 6.6 Hz, 1H）, 8.20-8.10（m, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.24（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.84-4.79（m, 1H）, 4.06-3.72（m, 4H）, 3.64-3.48（m, 3H）, 3.17-3.00（m, 2H）, 2.88（s, 2H）, 2.76-2.68（m, 2H）, 2.67-2.60（m, 2H）, 2.38（s, 3H）, 2.34-2.26（m, 3H）, 1.18-0.83（m, 3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 500.5。

【0232】

実施例13：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

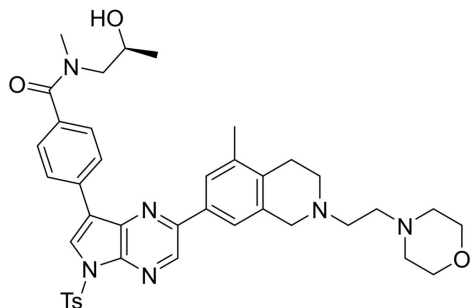
【化133】



【0233】

ステップ1：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化 1 3 4】



10

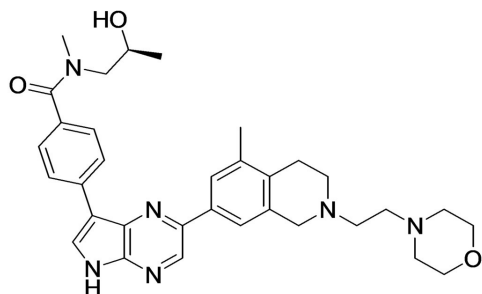
表題化合物（64 mg、43%）は、実施例 2 のステップ 5 の様式と同様の様式で 4-（2-（5-メチル-7-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）エチル）モルホリン及び（S）-4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチルベンズアミドから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 723.4。

【0234】

ステップ 2：（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

20

【化 1 3 5】



30

実施例 13（17 mg、36%）は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で（S）-N-（2-ヒドロキシプロピル）-N-メチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.39（s，1 H），8.88（s，1 H），8.51（s，1 H），8.38（s，2 H），7.85（s，1 H），7.74（s，1 H），7.55-7.49（m，2 H），4.85（s，1 H），4.07-3.83（m，1 H），3.71（s，2 H），3.63-3.46（m，5 H），3.22-3.18（m，1 H），3.07-3.00（m，3 H），2.81-2.71（m，4 H），2.67-2.60（m，2 H），2.58-2.52（m，2 H），2.48-2.42（m，4 H），2.31（s，3 H），1.16-0.90（m，3 H）。LC-MS（M+H）⁺ = 569.3。

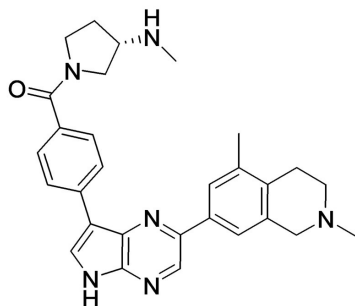
40

【0235】

実施例 14：（S）-（4-（2-（2，5-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）メタノン

50

【化 1 3 6】

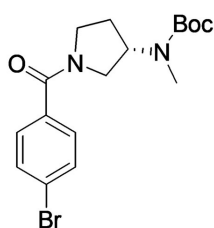


10

【 0 2 3 6】

ステップ 1: (S) -tert-ブチル 1-(4-ブロモベンゾイル) ピロリジン-3-イル (メチル) カルバメート

【化 1 3 7】



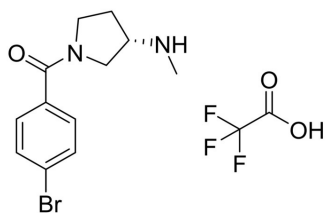
20

表題化合物 (1.40 g、73%) は、実施例 3 のステップ 1 の様式と同様の様式で (S) -tert-ブチルメチル (ピロリジン-3-イル) カルバメート及び 4-ブロモ安息香酸から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 383.2。

【 0 2 3 7】

ステップ 2: (S) - (4-ブロモフェニル) (3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) メタノン; トリフルオロ酢酸

【化 1 3 8】



30

表題化合物 (1.01 g、97%) は、実施例 12 のステップ 9 の様式と同様の様式で (S) -tert-ブチル 1-(4-ブロモベンゾイル) ピロリジン-3-イル (メチル) カルバメートから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 283.1。

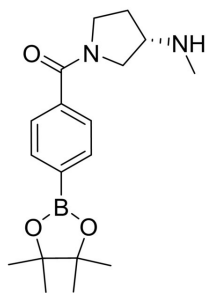
【 0 2 3 8】

ステップ 3: (S) - (3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) (4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノン

40

50

【化 1 3 9】



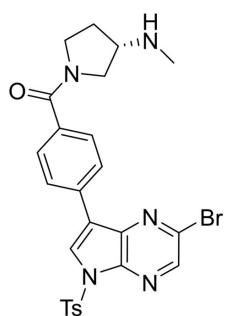
10

表題化合物（881mg、75%）は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で（S）-（4-ブロモフェニル）（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）メタノン；トリフルオロ酢酸及びBPDから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 331.3。

【0239】

ステップ4：（S）-（4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）メタノン

【化 1 4 0】



20

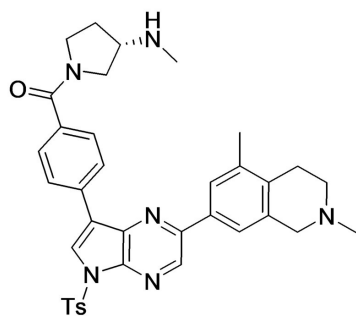
表題化合物（858mg、61%）は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で（S）-（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）メタノン及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 554.3。

30

【0240】

ステップ5：（S）-（4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）メタノン

【化 1 4 1】



40

表題化合物（167mg、73%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で（S）-（4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）メタノン及び2,5-ジ

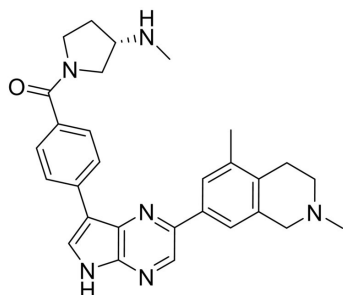
50

メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 635.5。

【0241】

ステップ6: (S)-(4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化142】



10

実施例14 (18 mg、13%)は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で (S)-(4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.42-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 3.70-3.55 (m, 4 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36-2.20 (m, 6 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 481.4。

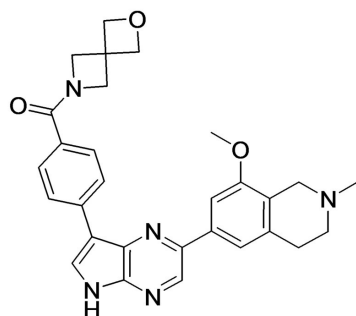
20

30

【0242】

実施例15: (4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メタノン

【化143】



40

【0243】

ステップ1: (4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)フェニル)ボロン酸

50

O=C(c1ccc(cc1)B(O)O)N2CC3CCOC3CC2

10

20

O=C(c1ccc2c(c1)c(c3c2nc4nc(Br)nc4n3)nc5ccc(cc5)Ts)N6CC7CCOC7C6

30

40

CN1CCc2cc(OC)cc(C3=NC4=C(NC(=O)C5C6CCOC6CC5)C=CC4=N3)c21

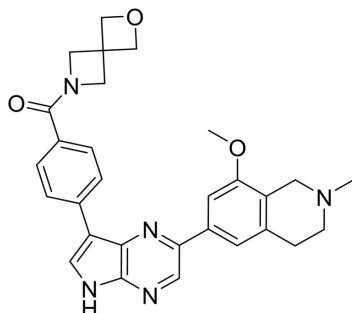
50

表題化合物（74 mg、34%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で8-メトキシ-2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン及び（4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 650.4。

【0246】

ステップ4：（4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノン

【化147】

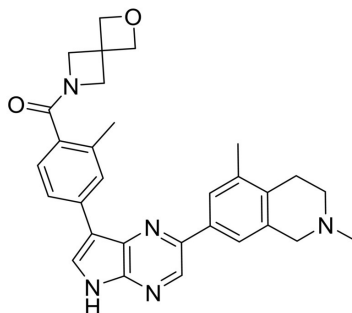


実施例15（3 mg、5%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で（4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）フェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノンから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.47（s, 1H）, 8.95（s, 1H）, 8.56（s, 1H）, 8.42（d, J = 8.3 Hz, 2H）, 7.72（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.62-7.56（m, 2H）, 4.71（s, 4H）, 4.56（s, 2H）, 4.24（s, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.50-3.42（m, 2H）, 2.96-2.90（m, 2H）, 2.67-2.61（m, 2H）, 2.41（s, 3H）。LC-MS (M+H)⁺ = 496.4。

【0247】

実施例16：（4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルフェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノン

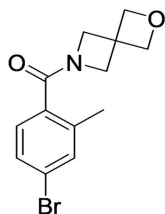
【化148】



【0248】

ステップ1：6-（4-ブromo-2-メチルベンゾイル）-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化 1 4 9】



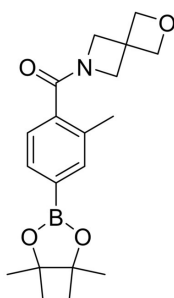
表題化合物（250 mg、78%）は、実施例3のステップ1の様式と同様の様式で4-ブロモ-2-メチル安息香酸及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 296.0。

10

【0 2 4 9】

ステップ2：（2-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノン

【化 1 5 0】



20

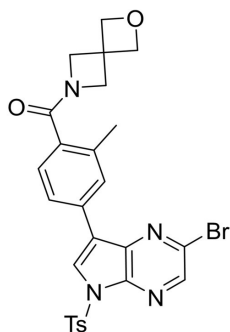
表題化合物（200 mg、67%）は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で6-（4-ブロモ-2-メチルベンゾイル）-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及びBPDから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 344.2。

【0 2 5 0】

30

ステップ3：（4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルフェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノン

【化 1 5 1】



40

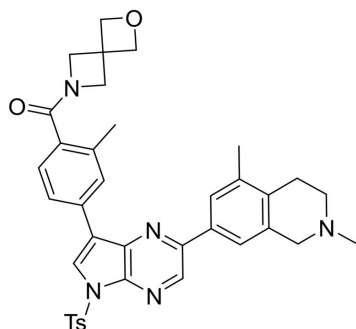
表題化合物（185 mg、67%）は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で（2-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メタノン及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 567.1。

【0 2 5 1】

50

ステップ４：（４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－２－メチルフェニル）（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）メタノン

【化１５２】



10

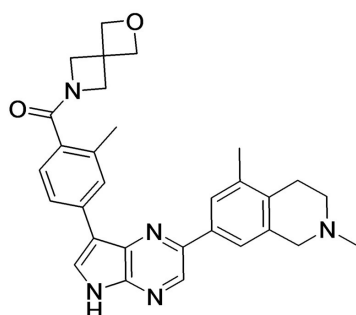
表題化合物（９１ｍｇ、３０％）は、実施例２のステップ５の様式と同様の様式で（４－（２－ブromo－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－２－メチルフェニル）（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）メタノン及び２，５－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 648.3。

20

【０２５２】

ステップ５：（４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－２－メチルフェニル）（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）メタノン

【化１５３】



30

実施例１６（２３ｍｇ、３３％）は、実施例１のステップ１０の様式と同様の様式で（４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－２－メチルフェニル）（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）メタノンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 4.74-4.64 (m, 4 H), 4.22 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 2.78-2.72 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.42-2.36 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 494.5。

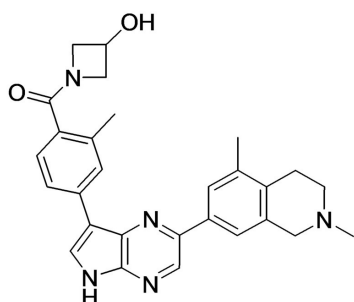
40

【０２５３】

実施例１７：（４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－２－メチルフェ

50

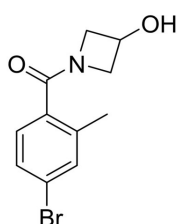
ニル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン
【化154】



10

【0254】

ステップ1: (4-ブromo-2-メチルフェニル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン
【化155】



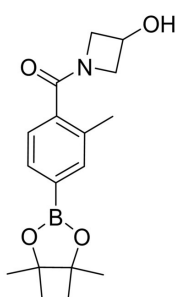
20

表題化合物 (750 mg、61%) は、実施例3のステップ1の様式と同様の様式で4-ブromo-2-メチル安息香酸及びアゼチジン-3-オール塩酸塩から調製した。LCMS (M+H)⁺ = 270.0。

【0255】

ステップ2: (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) (2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノン
【化156】

30



40

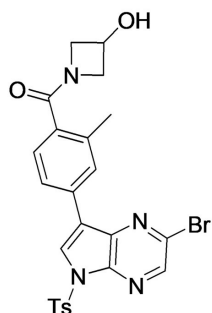
表題化合物 (150 mg、37%) は、実施例3のステップ5の様式と同様の様式で(4-ブromo-2-メチルフェニル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン及びBPDから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 318.3。

【0256】

ステップ3: (4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2-メチルフェニル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン

50

【化 1 5 7】



10

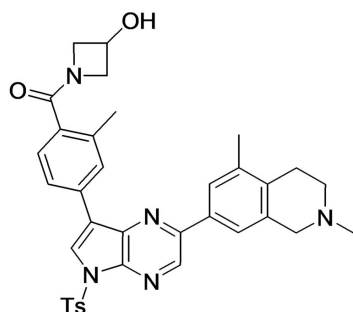
表題化合物（854 mg、75%）は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）（2-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）メタノン及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 541.2。

【0257】

ステップ4：（4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルフェニル）（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）メタノン

20

【化 1 5 8】



30

表題化合物（60 mg、36%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン及び（4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルフェニル）（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）メタノンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 622.3。

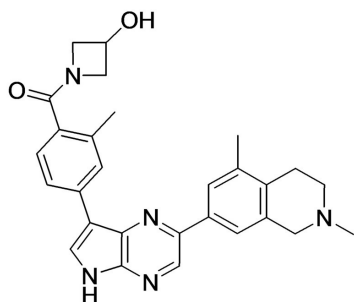
【0258】

ステップ5：（（4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-2-メチルフェニル）（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）メタノン

40

50

【化 1 5 9】



10

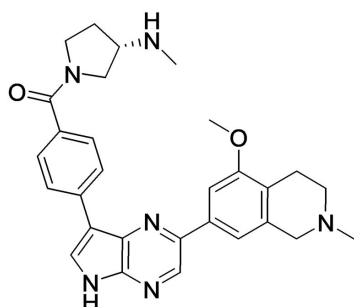
実施例 17 (9 mg、20%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2-メチルフェニル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.27-8.17 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.20 (m, 1 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.82-3.70 (m, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 468.5。

20

【0 2 5 9】

実施例 18: (S)-(4-(2-(5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化 1 6 0】



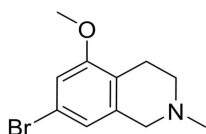
30

【0 2 6 0】

ステップ 1: 7-ブロモ-5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

40

【化 1 6 1】



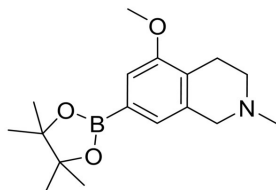
表題化合物 (600 mg、99%) は、実施例 1 のステップ 8 の様式と同様の様式で 7-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 256.0。

50

【0261】

ステップ2：5-メトキシ-2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化162】



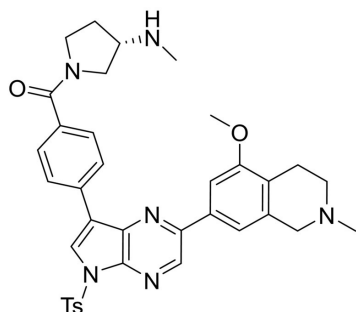
10

表題化合物(705mg、99%)は、実施例2のステップ4の様式と同様の様式で7-ブロモ-5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 304.2。

【0262】

ステップ3：(S)-(4-(2-(5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化163】



20

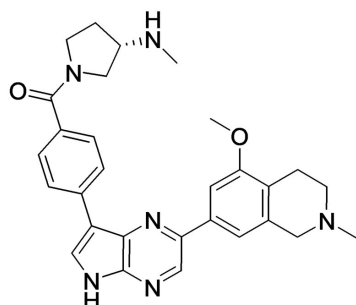
表題化合物(62mg、24%)は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で(S)-(4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン及び5-メトキシ-2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 651.6。

30

【0263】

ステップ4：(S)-(4-(2-(5-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)フェニル)(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化164】



40

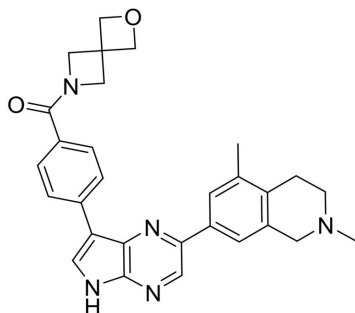
50

実施例 18 (9 mg、13%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (S) - (4 - (2 - (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) フェニル) (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メタノンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.44 - 8.37 (m, 2 H), 7.65 - 7.55 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 3.67 - 3.55 (m, 2 H), 3.54 - 3.42 (m, 3 H), 3.30 - 3.07 (m, 2 H), 2.96 - 2.89 (m, 2 H), 2.64 - 2.57 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.33 - 2.16 (m, 3 H), 2.05 - 1.88 (m, 1 H), 1.80 - 1.66 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 497.5。

【0264】

実施例 19: (4 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) フェニル) (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メタノン

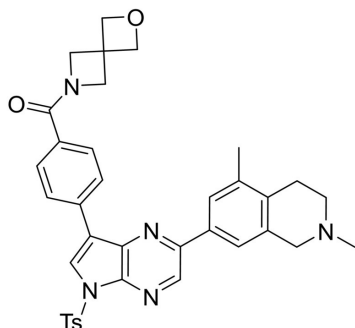
【化165】



【0265】

ステップ 1: (4 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) フェニル) (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メタノン

【化166】

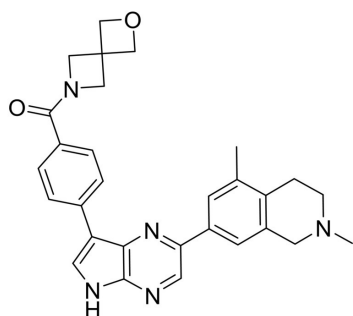


表題化合物 (78 mg、56%) は、実施例 2 のステップ 5 の様式と同様の様式で (4 - (2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) フェニル) (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) メタノン及び 2, 5 - ジメチル - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 634.5。

【0266】

ステップ 2: (4 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) フェニル) (2 -

オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル)メタノン
【化１６７】



10

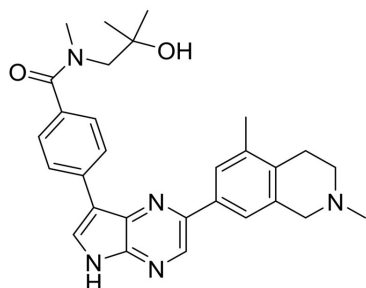
実施例１９（８ｍｇ、１０％）は、実施例１のステップ１０の様式と同様の様式で（４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）フェニル）（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）メタノンから調製した。¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ 12.44（s，１ H），8.88（s，１ H），8.55（s，１ H），8.44－8.38（m，２ H），7.85（s，１ H），7.76－7.70（m，３ H），4.71（s，４ H），4.57（s，２ H），4.24（s，２ H），3.62（s，２ H），2.78－2.73（m，２ H），2.73－2.67（m，２ H），2.40（s，３ H），2.32（s，３ H）。LC－MS（M＋H）⁺＝480.4。

20

【０２６７】

実施例２０：４－（２－（２，５－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル）－N－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－N－メチルベンズアミド

【化１６８】

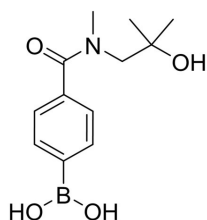


30

【０２６８】

ステップ１：４－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）カルバモイル）フェニルボロン酸

【化１６９】



40

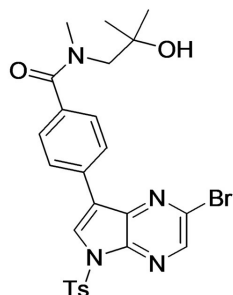
表題化合物（４１５ｍｇ、４５％）は、実施例１５のステップ１の様式と同様の様式で２－メチル－１－（メチルアミノ）プロパン－２－オール及び４－ボロノ安息香酸から調製した。LC－MS（M＋H）⁺＝252.2。

50

【0269】

ステップ2：4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド

【化170】



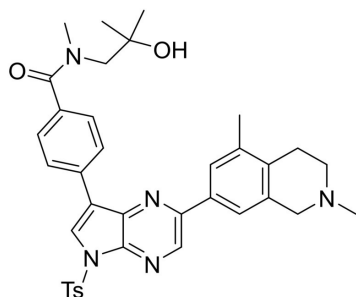
10

表題化合物（241mg、32%）は、実施例1のステップ1の様式と同様の様式で4-（（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）（メチル）カルバモイル）フェニルボロン酸及び2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 557.2。

【0270】

ステップ3：4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド

【化171】



20

30

表題化合物（190mg、81%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で4-（2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 638.4。

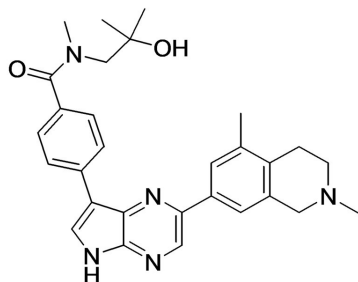
【0271】

ステップ4：4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド

40

50

【化 1 7 2】

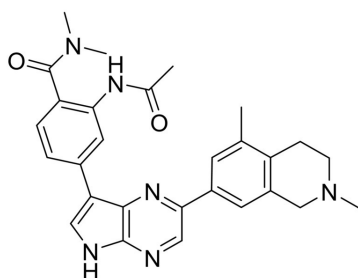


実施例 20 (34 mg、29%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43-8.36 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.56-7.42 (m, 2 H), 4.70-4.52 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.77-2.71 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.25-0.92 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.4。

【0 2 7 2】

実施例 21: 2-アセトアミド-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

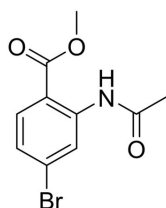
【化 1 7 3】



【0 2 7 3】

ステップ 1: メチル 2-アセトアミド-4-ブロモベンゾエート

【化 1 7 4】

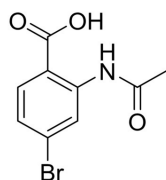


表題化合物 (980 mg、87%) は、実施例 3 のステップ 1 の様式と同様の様式でメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート及び AcOH から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

【0 2 7 4】

ステップ 2: 2-アセトアミド-4-ブロモ安息香酸

【化 1 7 5】



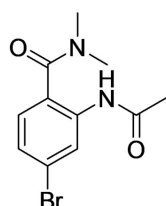
メチル 2-アセトアミド-4-ブロモベンゾエート (980 mg、3.6 mmol) を THF (10 mL) 及び水 (10 mL) 中に含む溶液に対して、LiOH-水和物 (302 mg、7.2 mmol) を室温で添加した。16 時間後、THF を減圧下で蒸発させ、反応混合物を pH=1 になるまで HCl (1 M) によって酸性化させた。固体をろ過によって収集し、水 (20 mL) で洗浄することで表題化合物 (850 mg、92%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 258.0。

10

【0 2 7 5】

ステップ 3: 2-アセトアミド-4-ブロモ-N, N-ジメチルベンズアミド

【化 1 7 6】



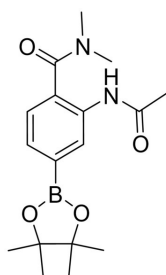
20

表題化合物 (325 mg、76%) は、実施例 3 のステップ 1 の様式と同様の様式で 2-アセトアミド-4-ブロモ安息香酸及びジメチルアミン塩酸塩から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 285.1。

【0 2 7 6】

ステップ 4: 2-アセトアミド-N, N-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド

【化 1 7 7】



30

表題化合物 (209 mg、60%) は、実施例 3 のステップ 5 の様式と同様の様式で 2-アセトアミド-4-ブロモ-N, N-ジメチルベンズアミド及び BPD から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 333.3。

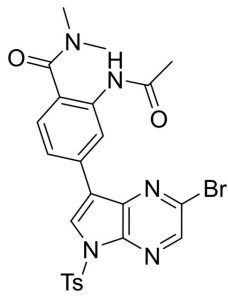
40

【0 2 7 7】

ステップ 5: 2-アセトアミド-4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

50

【化 1 7 8】



10

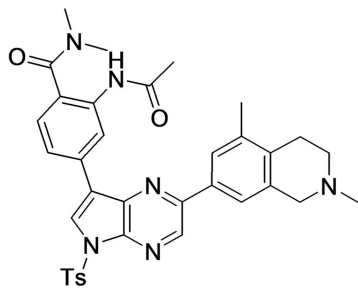
表題化合物（199mg、81%）は、実施例1のステップ2の様式と同様の様式で2-アセトアミド-N,N-ジメチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド及び2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 556.1。

【0 2 7 8】

ステップ6：2-アセトアミド-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 1 7 9】

20



表題化合物（125mg、57%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で2-アセトアミド-4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 637.4。

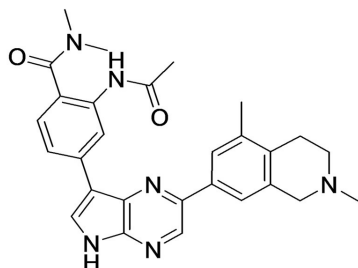
30

【0 2 7 9】

ステップ7：2-アセトアミド-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 1 8 0】

40



実施例21（25mg、27%）は、実施例1のステップ10と同様の方法で2-アセトアミド-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

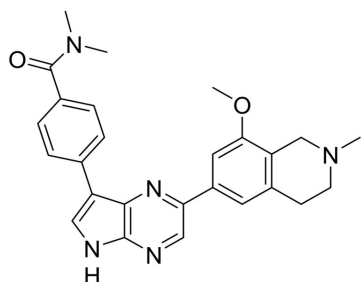
50

ー7-イル)ー5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ーN,N-ジメチルベンズアミドから調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 6H), 2.78–2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 483.4。

【0280】

実施例22：4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ー5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ーN,N-ジメチルベンズアミド

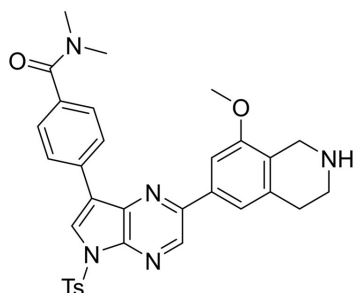
【化181】



【0281】

ステップ1：4-(2-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ー5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ーN,N-ジメチルベンズアミド

【化182】



表題化合物(390mg、65%)は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式でN,N-ジメチル-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ー5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド及び6-ブromo-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；トリフルオロ酢酸から調製した。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 582.5。

【0282】

ステップ2：4-(2-(8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ー5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ーN,N-ジメチルベンズアミド

10

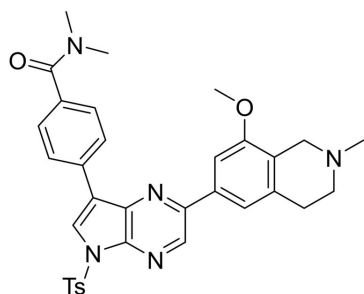
20

30

40

50

【化 183】



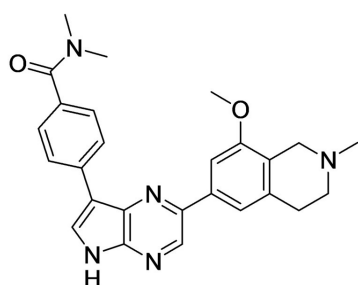
10

表題化合物（290 mg、89%）は、実施例6のステップ9の様式と同様の様式で4-（2-（8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド及びホルマリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 596.3。

【0283】

ステップ3：4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 184】



20

実施例22（36 mg、19%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で4-（2-（8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.41（s, 1H），8.94（s, 1H），8.52（s, 1H），8.44-8.37（m, 2H），7.63-7.55（m, 2H），7.55-7.48（m, 2H），3.94（s, 3H），3.46（s, 2H），3.00（s, 6H），2.93（t, J = 5.8 Hz, 2H），2.62（t, J = 5.7 Hz, 2H），2.40（s, 3H）。LC-MS (M+H)⁺ = 442.3。

30

【0284】

実施例23：4-（2-（2-（3-（（トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

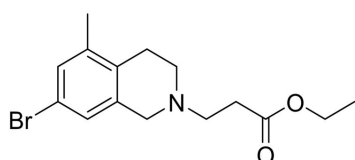
40

50

CN(C)C(=O)c1ccc(cc1-c2c[nH]c3nc(cc23)-c4nc5ccccc5n4)nc6ccccc6

【 0 2 8 5 】

【化 1 8 6】



7-ブロモ-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (4.5 g、20 mmol)、アクリル酸エチル (6.0 g、60 mmol)、及び EtOH (30 mL) を 100 mL 管に添加し、この管を密封した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮することで表題化合物 (6.5 g、99%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 325.9, 327.9。

ステップ2：エチル 3 - (5 - メチル - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) プロパノエート

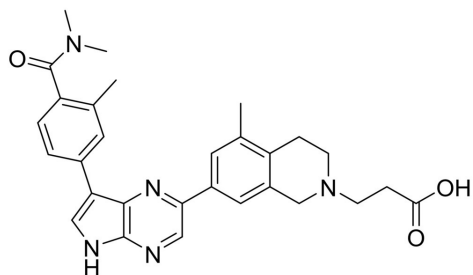
CCOC(=O)CCN1CCc2cc(C)cc(B3OC(C)(C)C3)c2CC1

エチル 3-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパノエート (6.5 g、20 mmol) 及び BPD (6.0 g、24 mmol) を 1,4-ジオキサン (100 mL) 中に含む溶液に対して、KOAc (7.0 g、71 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (730 mg、1.0 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を 90 °C で一晩攪拌した。混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈した後、EtOAc で抽出 (100 mL で 3 回) した。有機相を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE (1 : 3) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (6.5 g、87 %) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

【 0 2 8 7 】

50

【化 188】

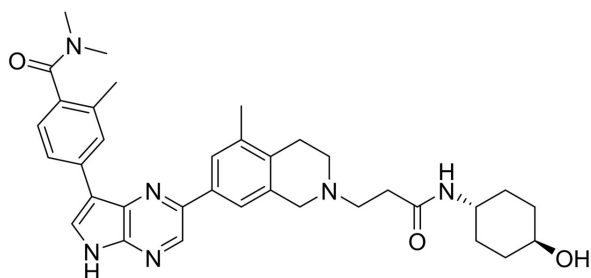


エチル 3- (5-メチル-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) プロパノエート (3.2 g、8.6 mmol) 4- (2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) -N, N, 2-トリメチルベンズアミド (4.3 g、8.3 mmol) を 1, 4-ジオキサン (100 mL) 及び水 (50 mL) 中に含む溶液に対して、 K_2CO_3 (3.5 g、25.4 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (310 mg、0.40 mmol) を添加した。混合物を 100°C で一晩撹拌した。混合物を冷却し、水 (50 mL) で希釈した。固体をろ過して除去し、混合物を HCl (2 M) で中和して pH 6 にした。沈殿物をろ過によって収集することで表題化合物 (4.2 g、99%) を得た。LC-MS ($M+H$)⁺ = 498.0。

【0288】

ステップ 4: 4- (2- (2- (3- ((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) -3-オキソプロピル) -5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-7-イル) -N, N, 2-トリメチルベンズアミド

【化 189】

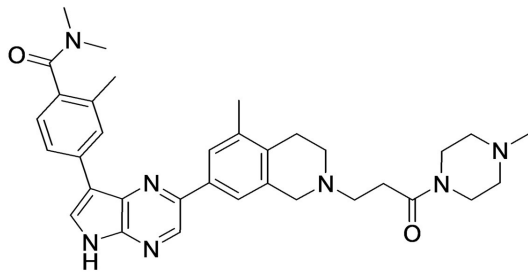


3- (7- (7- (4- (ジメチルカルバモイル) -3-メチルフェニル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) -5-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) プロパン酸 (100 mg、0.20 mmol) 及び トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オール (35 mg、0.30 mmol) を DMF (2 mL) 中に含む溶液に対して、 Et_3N (100 mg、1.0 mmol) 及び HATU (110 mg、0.30 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、 $EtOAc$ で抽出 (10 mL で 3 回) した。有機相を統合し、ブラインで洗浄 (10 mL で 3 回) し、 Na_2SO_4 で脱水してから減圧下で蒸発させた。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH/25% NH_3 水溶液 (100/10/0.5) を展開溶媒として使用した) によって精製することで実施例 23 (40 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.68 (brs, 2H)

, 3.46 (brs, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73 (brs, 6H), 2.38 – 2.28 (m, 9H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.20 – 1.10 (m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺ = 595.5。

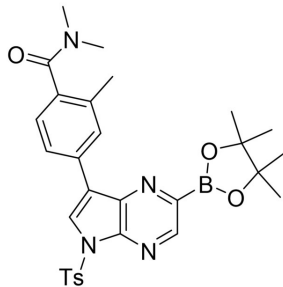
【0289】

実施例24：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド
【化190】



【0290】

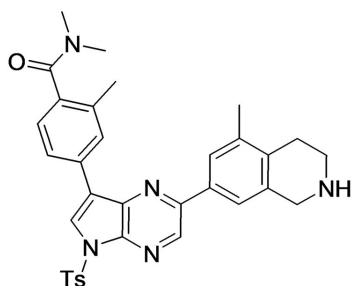
ステップ1：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド
【化191】



表題化合物(2.3mg、97%)は、実施例1のステップ3の様式と同様の様式で4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N, 2-トリメチルベンズアミド及びBPDから調製した。LCMS (M-pin)⁺ = 479.1。

【0291】

ステップ2：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド
【化192】



10

20

30

40

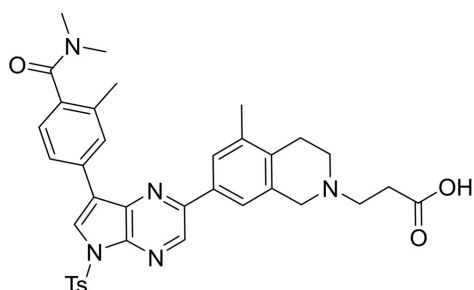
50

表題化合物（１．２１ｇ、５８％）は、実施例１のステップ９の様式と同様の様式でN，N，2-トリメチル-4-（2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド及び7-ブロモ-5-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 580.3。

【0292】

ステップ3：3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸

【化193】

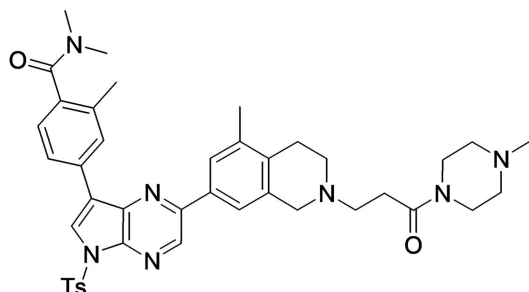


N，N，2-トリメチル-4-〔2-（5-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-（4-メチルベンゼンスルホニル）ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル〕ベンズアミド（１．３０ｇ、２．０８mmol）、KI（３６４mg、２．０８mmol）、及びEt₃N（６６６mg、６．２５mmol）をDMF（１５mL）中に含む混合物に対して、3-ブロモプロピオン酸（５３７mg、３．３３mmol）を室温で徐々に添加した。得られた混合物を３時間攪拌した後、水（２０mL）で希釈した。沈殿物をろ過によって収集し、水で洗浄（１０mLで３回）することで表題化合物（１．３５ｇ、９０％）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 652.2。

【0293】

ステップ4：N，N，2-トリメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3-オキソプロピル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化194】



表題化合物（７９mg、５１％）は、実施例２３のステップ４の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び1-メチルピペラジンから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 734.3。

【0294】

ステップ5：N，N，2-トリメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3-オキソプロピル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソ

10

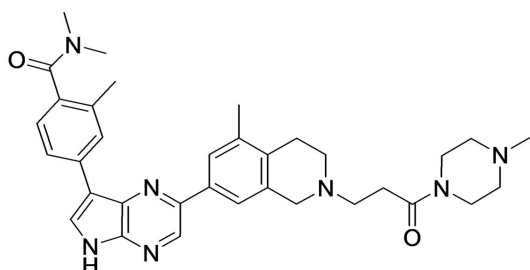
20

30

40

50

キノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド
【化195】



10

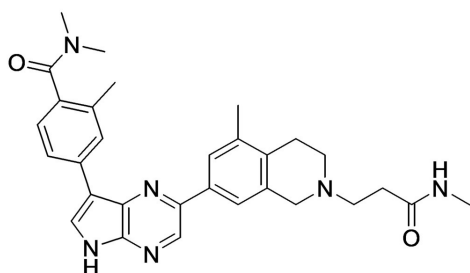
実施例24(21mg、37%)は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式でN,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミドから調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.26-8.18(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.25(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.52-3.42(m, 4H), 3.03(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.81-2.70(m, 6H), 2.65-2.57(m, 2H), 2.33-2.26(m, 8H), 2.26-2.20(m, 2H), 2.17(s, 3H)。LC-MS(M+H)⁺ = 580.3。

20

【0295】

実施例25:N,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

【化196】



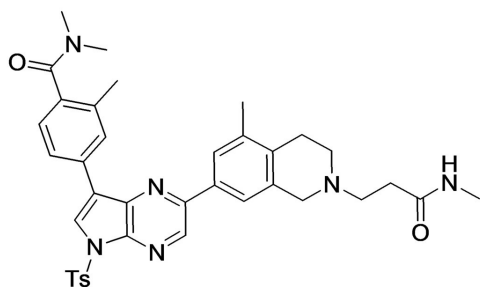
30

【0296】

ステップ1:N,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)

40

【化197】



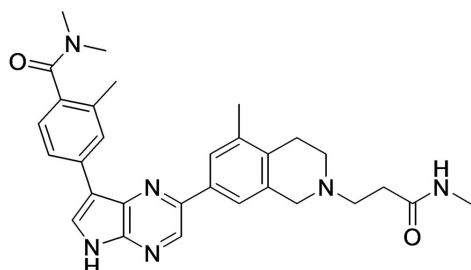
50

表題化合物（92 mg、45%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及びMeNH₂から調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 665.0。

【0297】

ステップ2：N,N,2-トリメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-（メチルアミノ）-3-オキソプロピル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化198】

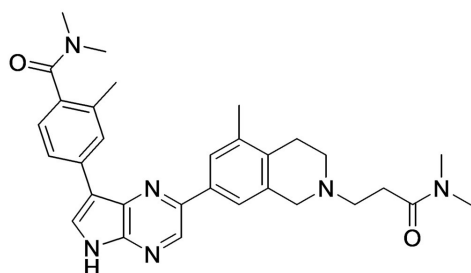


実施例25（8 mg、16%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式でN,N,2-トリメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-（メチルアミノ）-3-オキソプロピル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.34（s, 1H）, 8.87（s, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.27-8.18（m, 2H）, 7.89-7.83（m, 2H）, 7.74（s, 1H）, 7.25（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 3.68（s, 2H）, 3.03（s, 3H）, 2.84（s, 3H）, 2.77-2.69（m, 6H）, 2.58（d, J = 4.6 Hz, 3H）, 2.37（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 2.33-2.28（m, 6H）。LC-MS（M+H）⁺ = 511.0。

【0298】

実施例26：4-（2-（2-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化199】



【0299】

ステップ1：4-（2-（2-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

10

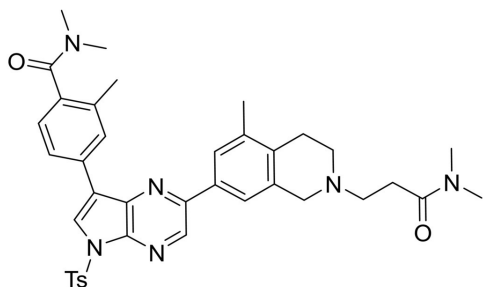
20

30

40

50

【化 2 0 0】



10

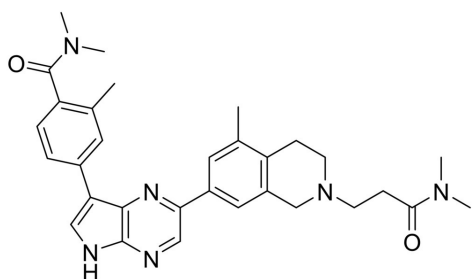
表題化合物（75 mg、41%）は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び Me₂NH 塩酸塩から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 679.0。

【0300】

ステップ 2：4-（2-（2-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 0 1】

20



実施例 26（10 mg、12%）は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 4-（2-（2-（3-（ジメチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.33（s, 1H），8.87（s, 1H），8.46（s, 1H），8.26-8.18（m, 2H），7.86（s, 1H），7.74（s, 1H），7.25（d, J = 7.9 Hz, 1H），3.70（s, 2H），3.06-2.99（m, 6H），2.86-2.81（m, 6H），2.80-2.70（m, 6H），2.64-2.56（m, 2H），2.37-2.28（m, 6H）。LC-MS (M+H)⁺ = 525.0。

30

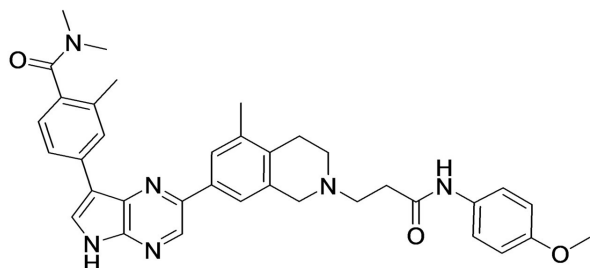
【0301】

実施例 27：4-（2-（2-（3-（4-メトキシフェニルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

40

50

【化 2 0 2】

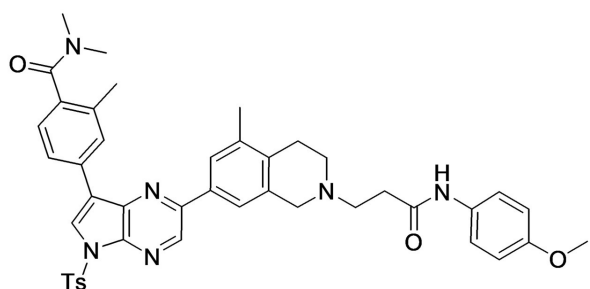


10

【 0 3 0 2】

ステップ 1：4-（2-（2-（3-（4-メトキシフェニルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N, N, 2-トリメチルベンズアミド

【化 2 0 3】



20

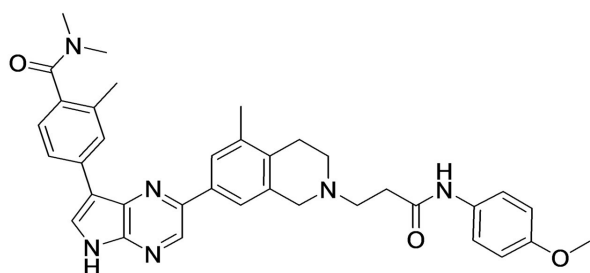
表題化合物（103 mg、54%）は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び 4-メトキシベンゼンアミンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 757.3。

30

【 0 3 0 3】

ステップ 2：4-（2-（2-（3-（4-メトキシフェニルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N, N, 2-トリメチルベンズアミド

【化 2 0 4】



40

実施例 27（35 mg、42%）は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 4-（2-（2-（3-（4-メトキシフェニルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル）-N, N, 2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9

50

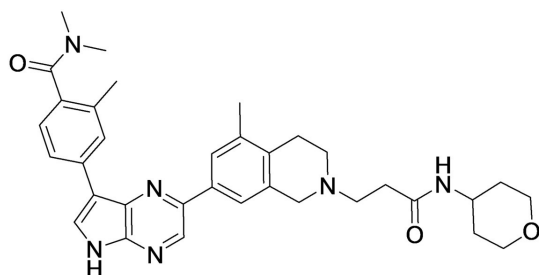
H z, 1 H), 8.25–8.19 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.53–7.45 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.90–6.81 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.88–2.78 (m, 7 H), 2.78–2.70 (m, 2 H), 2.62–2.54 (m, 2 H), 2.34–2.27 (m, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 603.5。

【0304】

実施例28：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

10

【化205】

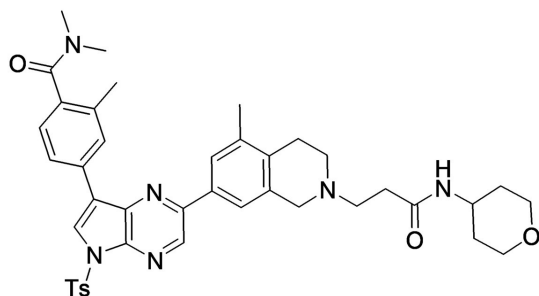


20

【0305】

ステップ1：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

【化206】



30

表題化合物(107mg、47%)は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 735.3。

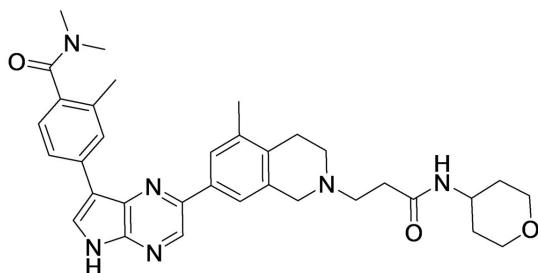
40

【0306】

ステップ2：N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

50

【化 2 0 7】

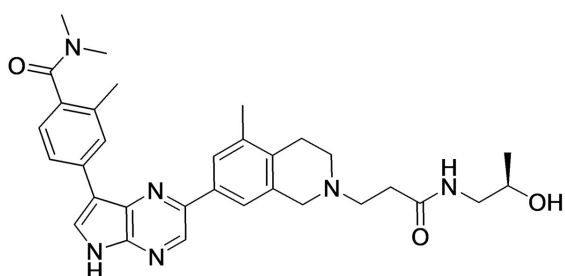


実施例 28 (30 mg、37%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)ベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26–8.19 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.83–3.70 (m, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.37–3.34 (m, 1 H), 3.32–3.29 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.79–2.70 (m, 6 H), 2.41–2.33 (m, 2 H), 2.33–2.27 (m, 6 H), 1.73–1.65 (m, 2 H), 1.43–1.29 (m, 2 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.3。

【0307】

実施例 29: (R)-4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

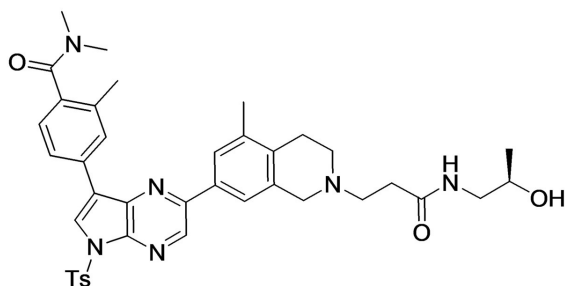
【化 2 0 8】



【0308】

ステップ 1: (R)-4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 0 9】

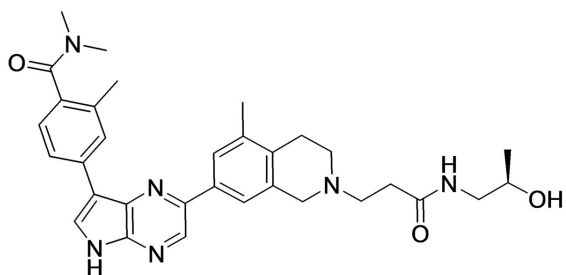


表題化合物（69 mg、48%）は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び（R）-1-アミノプロパン-2-オールから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 709.4。

【0309】

ステップ 2：（R）-4-（2-（2-（3-（2-ヒドロキシプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 1 0】



実施例 29（20 mg、23%）は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で（R）-4-（2-（2-（3-（2-ヒドロキシプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.33（s, 1H）, 8.86（s, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.25-8.19（m, 2H）, 8.00-7.93（m, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.73（s, 1H）, 7.28-7.19（m, 1H）, 4.66-4.60（m, 1H）, 3.68（s, 2H）, 3.67-3.57（m, 1H）, 3.05-2.95（m, 5H）, 2.84（s, 3H）, 2.80-2.70（m, 6H）, 2.40（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 2.33-2.27（m, 6H）, 1.03-0.97（m, 3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 555.3。

【0310】

実施例 30：（S）-4-（2-（2-（3-（2-ヒドロキシプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

10

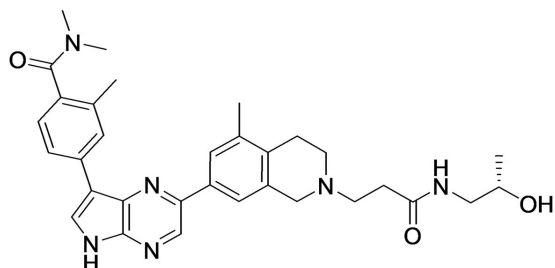
20

30

40

50

【化 2 1 1】

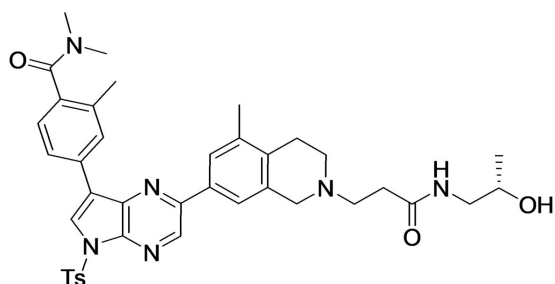


10

【0 3 1 1】

ステップ 1: (S)-4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 1 2】



20

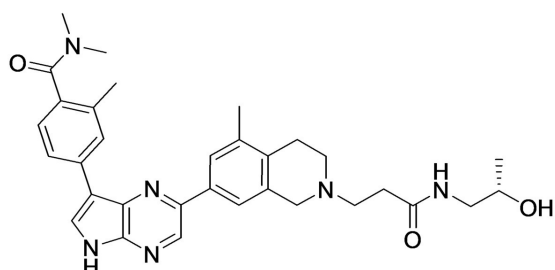
表題化合物 (74 mg, 54%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び (S)-1-アミノプロパン-2-オールから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 709.6。

30

【0 3 1 2】

ステップ 2: (S)-4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 1 3】



40

実施例 30 (11 mg, 18%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (S)-4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s

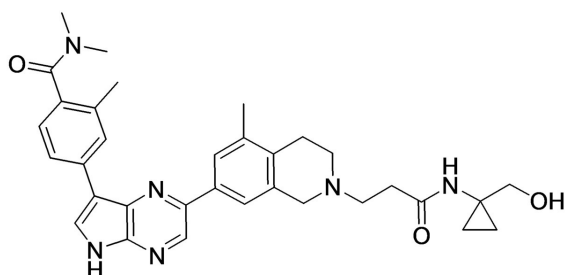
50

, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.25–8.19 (m, 2 H), 8.01–7.94 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28–7.22 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.67–3.57 (m, 1 H), 3.05–2.95 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80–2.69 (m, 6 H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.33–2.27 (m, 6 H), 1.03–0.97 (m, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 555.5。

【0313】

実施例31：4-（2-（2-（3-（1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

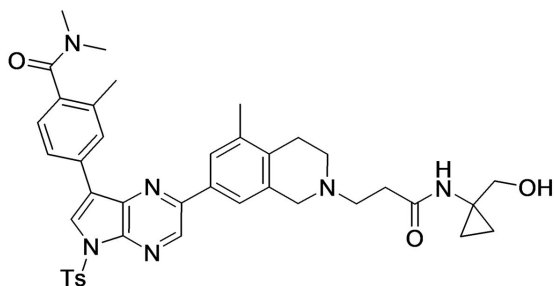
【化214】



【0314】

ステップ1：4-（2-（2-（3-（1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化215】



表題化合物（81mg、73%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び（1-アミノシクロプロピル）メタノールから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 721.1。

【0315】

ステップ2：4-（2-（2-（3-（1-（ヒドロキシメチル）シクロプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

10

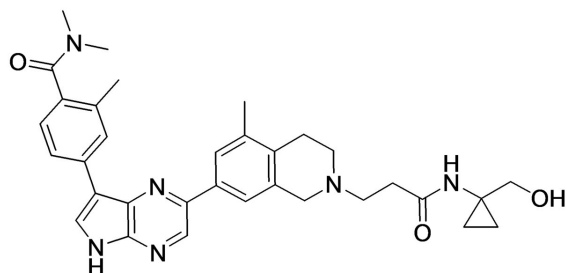
20

30

40

50

【化 2 1 6】



10

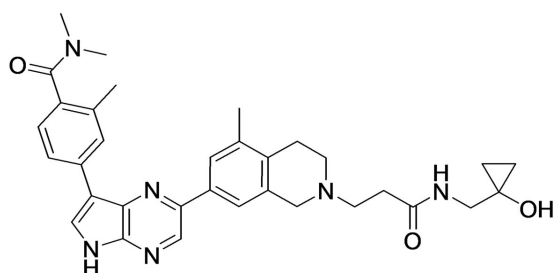
実施例 3 1 (35 mg、40%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 4-(2-(2-(3-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-tert-シル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27-8.19 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.43-3.38 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.75-2.71 (m, 6 H), 2.37-2.28 (m, 8 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.61-0.50 (m, 2 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 567.3。

20

【0 3 1 6】

実施例 3 2: 4-(2-(2-(3-(1-(ヒドロキシシクロプロピル)メチルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 1 7】



30

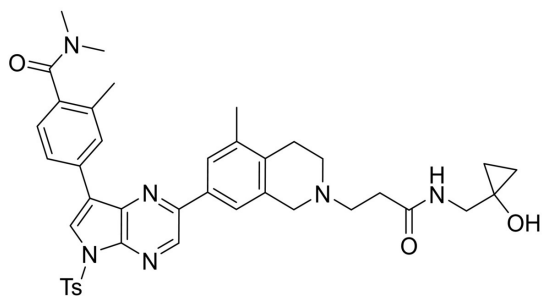
【0 3 1 7】

ステップ 1: 4-(2-(2-(3-(1-(ヒドロキシシクロプロピル)メチルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-tert-シル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

40

50

【化 2 1 8】



10

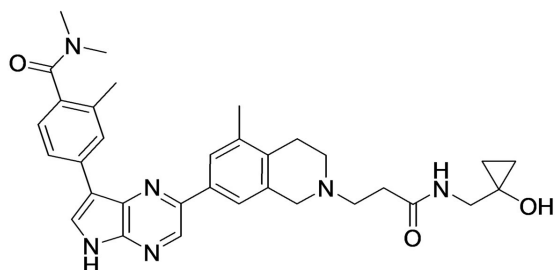
表題化合物（106 mg、52%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び1-（アミノメチル）シクロプロパノールから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 721.6。

【0318】

ステップ2：4-（2-（2-（3-（（1-ヒドロキシシクロプロピル）メチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

20

【化 2 1 9】



30

実施例32（34 mg、47%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で4-（2-（2-（3-（（1-ヒドロキシシクロプロピル）メチルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.34（s, 1H），8.87（s, 1H），8.46（s, 1H），8.26-8.20（m, 2H），8.06-8.02（m, 1H），7.87（s, 1H），7.74（s, 1H），7.25（d, J = 8.3 Hz, 1H），5.28（s, 1H），3.70（s, 2H），3.22（d, J = 5.7 Hz, 2H），3.03（s, 3H），2.84（s, 3H），2.78-2.73（m, 6H），2.45-2.40（m, 2H），2.34-2.28（m, 6H），0.52-0.41（m, 4H）。LC-MS（M+H）⁺ = 567.5。

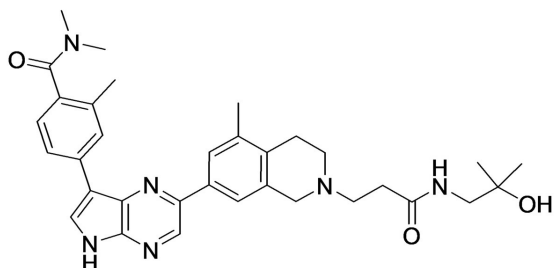
40

【0319】

実施例33：4-（2-（2-（3-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

50

【化 2 2 0】

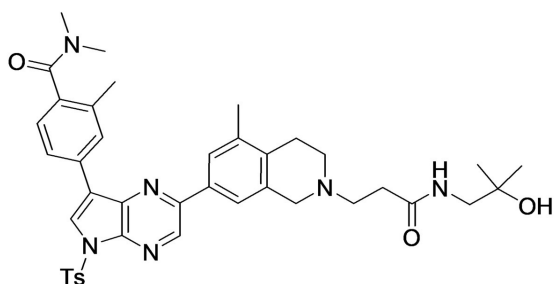


10

【0 3 2 0】

ステップ 1: 4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 2 1】



20

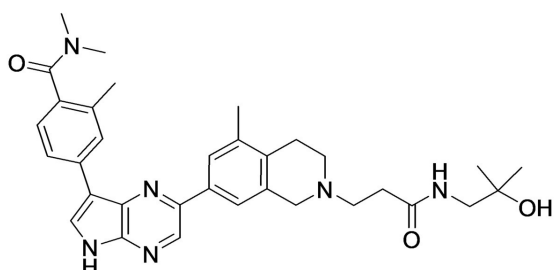
表題化合物 (93 mg, 63%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 723.4。

30

【0 3 2 1】

ステップ 2: 4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 2 2】



40

実施例 33 (29 mg, 31%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で 4-(2-(2-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33

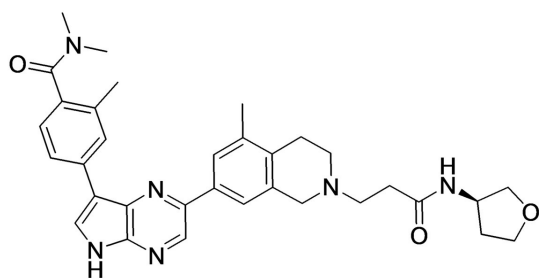
50

(s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26–8.19 (m, 2 H), 7.98–7.90 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.06–3.00 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 2.80–2.72 (m, 6 H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.33–2.27 (m, 6 H), 1.02 (s, 6 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 569.4。

【0322】

実施例34：(R)-N,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

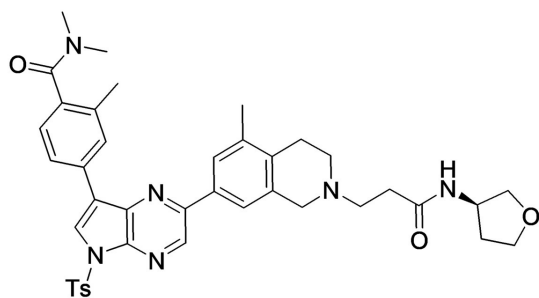
【化223】



【0323】

ステップ1：(R)-N,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

【化224】



表題化合物(103mg、51%)は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び(R)-テトラヒドロフラン-3-アミンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 721.5。

【0324】

ステップ2：(R)-N,N,2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

10

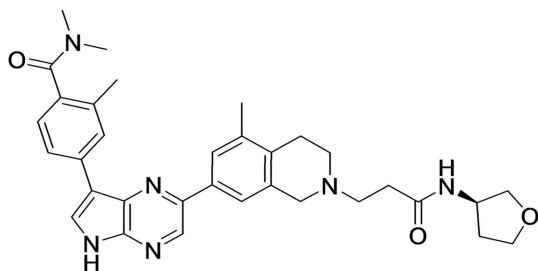
20

30

40

50

【化 2 2 5】



実施例 3 4 (22 mg、18%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (R) - N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26-8.17 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.29-4.18 (m, 1 H), 3.79-3.61 (m, 5 H), 3.47-3.39 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 6 H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.33-2.28 (m, 6 H), 2.13-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 1 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 567.4。

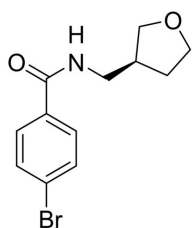
【0325】

実施例 3 5: (S) - 4-(2-(2, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【0326】

ステップ 1: (S) - 4-ブromo-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化 2 2 6】

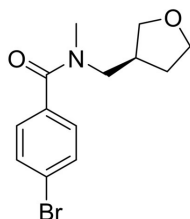


4-ブromo安息香酸 (2.0 g、9.9 mmol) 及び (S) - (テトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミン (1.0 g、9.9 mmol) を DMF (20 mL) 中に含む溶液に対して、HATU (5.64 g、14.9 mmol) 及び DIPEA (2.55 g、19.8 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。水 (20 mL) を添加し、溶液を EtOAc で抽出 (20 mL で 3 回) した。有機層を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH (100:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (4.6 g、DMF 含有) を得た。この物質を、さらに精製することなくステップ 2 において使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 283.8, 285.8。

【0327】

ステップ2：(S)-4-ブロモ-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化227】



10

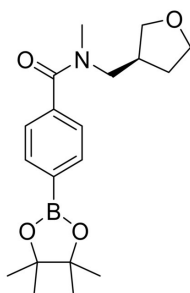
(S)-4-ブロモ-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド (4.6 g、ステップ1から得られたもの)をDMF (30 mL) 中に含む溶液に対して、 N_2 雰囲気下、 0°C でNaH (1.3 g、32.4 mmol、60%) を添加した。得られた溶液を 0°C で1時間攪拌し、MeI (3.45 g、24.3 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温に温め、1時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、溶液をEtOAcで抽出 (30 mLで3回) した。有機層を統合し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH (100:1) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (2.42 g、2ステップで82%) を得た。LC-MS ($M+H$) $^+ = 297.8$, 299.8。

20

【0328】

ステップ3：(S)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化228】



30

(S)-4-ブロモ-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド (2.42 g、8.12 mmol) を1,4-ジオキサン (50 mL) 中に含む溶液に対して、BPD (3.09 g、12.2 mmol) 及びPd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (332 mg、0.406 mmol) 及びKOAc (1.59 g、16.2 mmol) を N_2 雰囲気下で添加した。得られた溶液を 90°C で一晩攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物をEtOAcで抽出 (50 mLで3回) した。有機層を統合し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:3) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (2.53 g、90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 – 3.19 (m, 6H), 3.16 – 2.89 (m, 3H), 2.79 – 2.45 (m, 1H), 2.15 – 1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。LC-MS ($M+H$) $^+ = 346.0$ 。

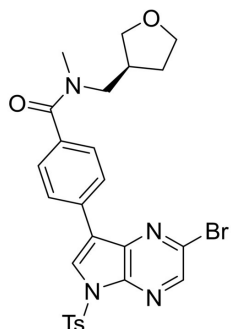
40

【0329】

50

ステップ4：(S)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化229】



10

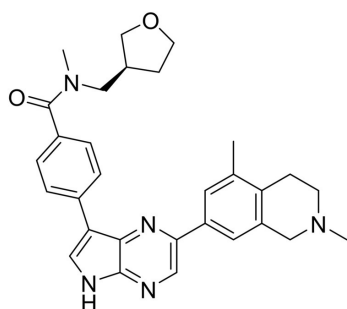
(S)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド (400mg、1.16mmol) 及び2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (665mg、1.39mmol) をジオキサン (40mL) 及びH₂O (8mL) 中に含む溶液に対して、Pd(dppf)Cl₂ (85mg、0.116mmol) 及びK₂CO₃ (320mg、2.32mmol) をN₂雰囲気下で添加した。混合物を冷却機構下で5時間還流した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (50mL) で希釈した後、ブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:3) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (350mg、58%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 568.9, 570.9。

20

【0330】

ステップ5：(S)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化230】



30

((S)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド (150mg、0.263mmol)、2,5-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (100mg、0.35mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (19mg、0.026mmol)、及びK₂CO₃ (73mg、0.526mmol) を窒素雰囲気下でジオキサン (10mL) 及び水 (4mL) に添加した。反応混合物を加熱して一晚還流した。混合物をEtOAc (10mL) 及び水 (10mL) で分配し、水層をEtOAcで抽出 (10mLで2回) した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (MeOH/DCM (1:10) を展開溶媒として使用

40

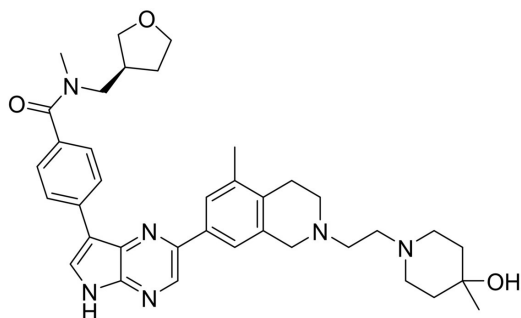
50

した)によって精製することで実施例35(55mg、42%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.43–8.35 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54–7.42 (m, 2H), 3.85–3.44 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.79–2.63 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08–1.52 (m, 2H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 496.0$ 。

【0331】

実施例36：(S)-4-(2-(2-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

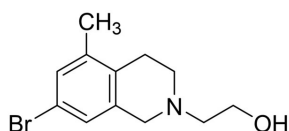
【化231】



【0332】

ステップ1：2-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オール

【化232】

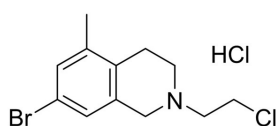


7-ブロモ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(630mg、2.79mmol)、2-ブロモエタン-1-オール(383mg、3.07mmol)、及び K_2CO_3 (770mg、5.58mmol)をMeCN(20mL)中に含む懸濁液を75℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷却してから濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH(20:1))を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(0.50g、66%)を得た。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 269.9, 271.9$ 。

【0333】

ステップ2：7-ブロモ-2-(2-クロロエチル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

【化233】



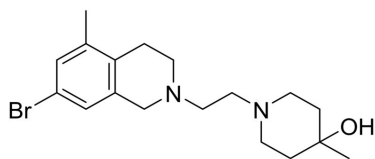
2-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オール(500mg、1.85mmol)を SOCl_2 (5mL)中に含む

溶液を2時間還流しながら攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去することで表題化合物(0.60g、99%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 287.9, 289.9。

【0334】

ステップ3: 1-(2-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-オール

【化234】



10

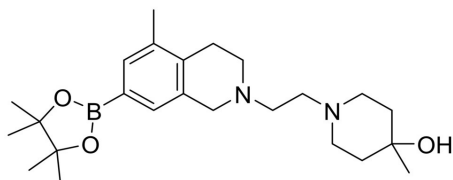
7-ブロモ-2-(2-クロロエチル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(600mg、1.85mmol)、4-メチルピペリジン-4-オール(213mg、1.85mmol)、及びK₂CO₃(1.02g、7.4mmol)をMeCN(30mL)中に含む懸濁液を75℃で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH(20:1)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(0.48g、70%)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 367.0, 369.0。

20

【0335】

ステップ4: 4-メチル-1-(2-(5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピペリジン-4-オール

【化235】



30

1-(2-(7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-オール(480mg、1.3mmol)、BPD(497mg、1.96mmol)、Pd(dppf)Cl₂(95mg、0.13mmol)、及びAcOK(255mg、2.6mmol)を窒素雰囲気下でジオキサン(15mL)に添加した。反応混合物を還流しながら一晩攪拌した。EtOAc(20mL)を添加し、溶液をブラインで洗浄(20mLで2回)した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水してから濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH(50:1→30:1)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物(400mg、74%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 415.1。

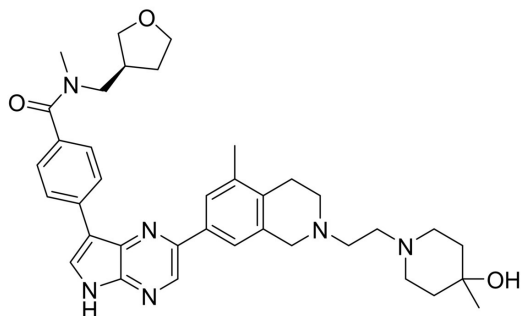
40

【0336】

ステップ5: (S)-4-(2-(2-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド

50

【化 2 3 6】



10

実施例 3 6 (48 mg、29%) は、実施例 3 5 のステップ 5 の様式と同様の様式で (S)-4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド及び 4-メチル-1-(2-(5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピペリジン-4-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.82 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 623.0。

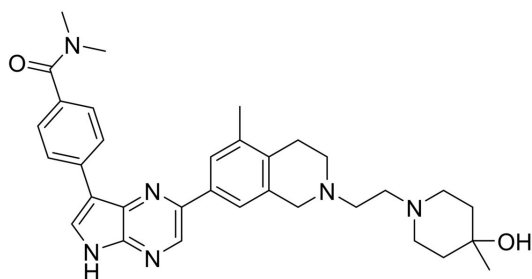
20

【0337】

実施例 3 7: 4-(2-(2-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 2 3 7】

30



実施例 3 7 (50 mg、30%) は、実施例 3 5 のステップ 5 の様式と同様の様式で 4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び 4-メチル-1-(2-(5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピペリジン-4-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.4

40

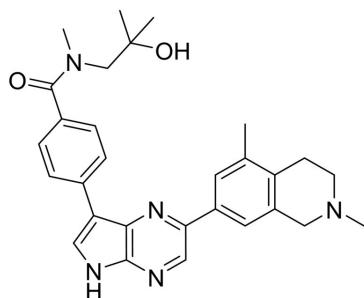
50

3 (m, 4H), 1.09 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 553.0。

【0338】

実施例38：4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化238】

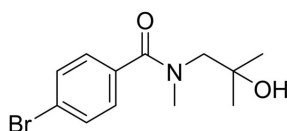


10

【0339】

ステップ1：4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化239】



20

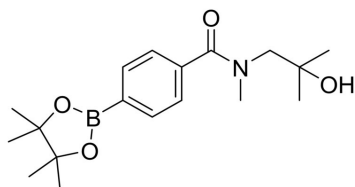
4-ブロモ安息香酸 (1.93 g、9.61 mmol)、2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (1.0 g、9.61 mmol)、HATU (4.75 g、12.5 mmol)、及びTEA (2.8 mL、19.2 mmol)をDMF (30 mL)に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水 (60 mL)を添加し、混合物をEtOAcで抽出 (40 mLで3回)した。有機層を統合し、ブラインで洗浄 (50 mLで3回)し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:5→2:1)を溶出溶媒として使用した)によって精製することで表題化合物 (2.5 g、91%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0。

30

【0340】

ステップ2：N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化240】



40

4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチルベンズアミド (2.5 g、8.7 mmol)、BPD (2.2 g、13 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (382 mg、0.52 mmol)、及びAcOK (1.7 g、17.4 mmol)を窒素雰囲気下でジオキサン (50 mL)に添加した。反応混合物を加熱して一晩還流してから室温に冷却した。EtOAc (50 mL)を添加し、溶液をブラインで洗浄 (30 mLで2回)した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから減圧下で濃

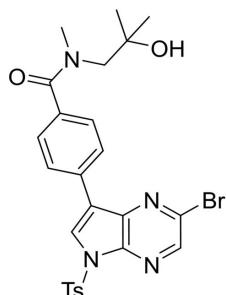
50

縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／PE（1：5→2：1）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（2.8 g、97%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 334.2。

【0341】

ステップ3：4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド

【化241】



10

2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン（4.3 g、9.0 mmol）及びN-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド（2.8 g、8.6 mmol）をジオキサン（50 mL）及び水（10 mL）中に含む溶液に対して、窒素雰囲気下でK₂CO₃（1.6 g、11.7 mmol）及びPd（dppf）Cl₂（395 mg、0.54 mmol）を添加した。窒素雰囲気下、50℃で5時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／PE（1：2→2：1）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（2.5 g、50%）を得た。LCMS（M+H）⁺ = 557.0。

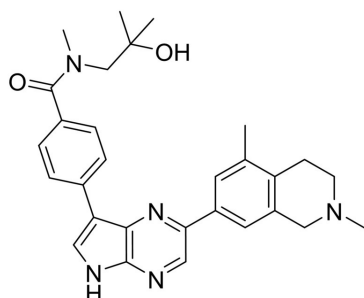
20

【0342】

ステップ4：4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド

30

【化242】



40

実施例38（28 mg、21%）は、実施例35のステップ5の様式と同様の様式で4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-N-メチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.45（s, 1H），8.93（s, 1H），8.57（d, J = 2.8 Hz, 1H），8.46（s, 1H），8.44（s, 1H），7.91（s, 1H），7.80（s, 1H），7.63-7.45（m, 2H），4.74（4.59, 1H），3.68（s, 2H），3.55（s, 2H）

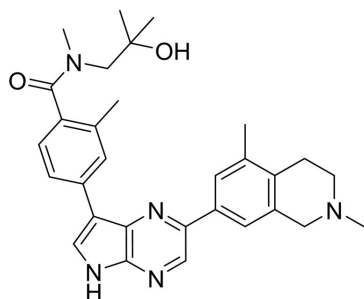
50

), 3.16 (s, 3H), 2.86–2.79 (m, 2H), 2.78–2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.28–0.97 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.0。

【0343】

実施例39：4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化243】

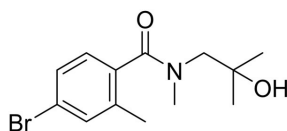


10

【0344】

ステップ1：4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化244】



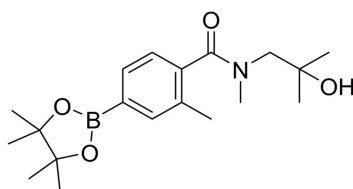
20

表題化合物 (2.5 g, 86%) は、実施例38のステップ1の様式と同様の様式で4-ブロモ-2-メチル安息香酸及び2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オールから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 300.0, 302.0。

【0345】

ステップ2：N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化245】



30

表題化合物 (2.5 g, 87%) は、実施例38のステップ2の様式と同様の様式で4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 348.0。

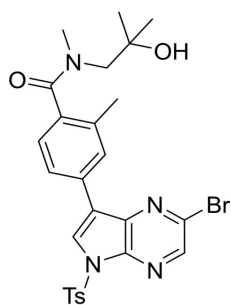
【0346】

ステップ3：4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 2 4 6】



10

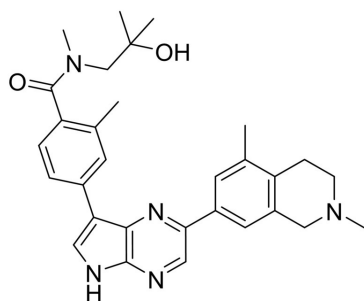
表題化合物（2.5 g、87%）は、実施例 38 のステップ 3 の様式と同様の様式で 2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びN-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 571.0。

【0347】

ステップ4：4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド

【化 2 4 7】

20



実施例 39（59 mg、44%）は、実施例 35 のステップ 5 の様式と同様の様式で 4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N,2-ジメチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.14 – 2.93 (m, 3H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 – 2.77 (m, 6H), 1.22 – 0.93 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.0。

30

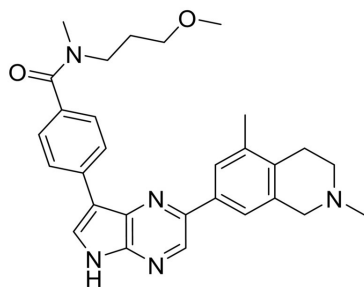
【0348】

実施例 40：4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

40

50

【化 2 4 8】

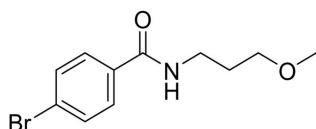


10

【 0 3 4 9】

ステップ 1：4-ブロモ-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド

【化 2 4 9】



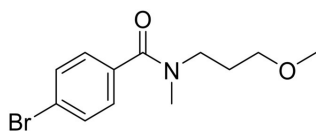
表題化合物（1.6 g、52%）は、実施例 38 のステップ 1 の様式と同様の様式で 4-ブロモ安息香酸及び 3-メトキシプロパン-1-アミンから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 272.0, 274.0。

20

【 0 3 5 0】

ステップ 2：4-ブロモ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

【化 2 5 0】



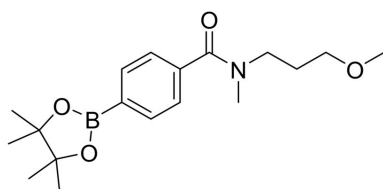
表題化合物（1.6 g、95%）は、実施例 35 のステップ 2 の様式と同様の様式で 4-ブロモ-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド及び MeI から調製した。LCMS (M+H)⁺ = 286.0, 288.0。

30

【 0 3 5 1】

ステップ 3：N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化 2 5 1】



40

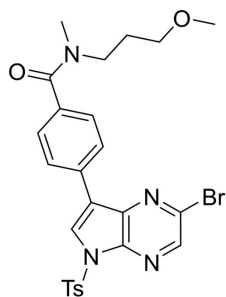
表題化合物（2.5 g、87%）は、実施例 38 のステップ 2 の様式と同様の様式で 4-ブロモ-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド及び BPD から調製した。LCMS (M+H)⁺ = 334.0。

【 0 3 5 2】

ステップ 4：4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

50

【化 2 5 2】



10

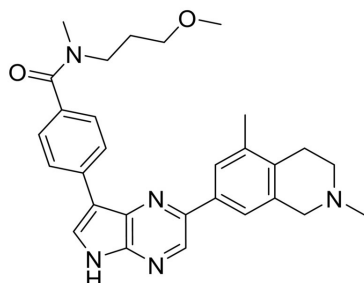
表題化合物（0.80 g、32%）は、実施例 38 のステップ 3 の様式と同様の様式で 2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びN-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 557.0, 559.0。

【0353】

ステップ 5: 4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド

20

【化 2 5 3】



30

実施例 40（60 mg、41%）は、実施例 35 のステップ 5 の様式と同様の様式で 4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.8。

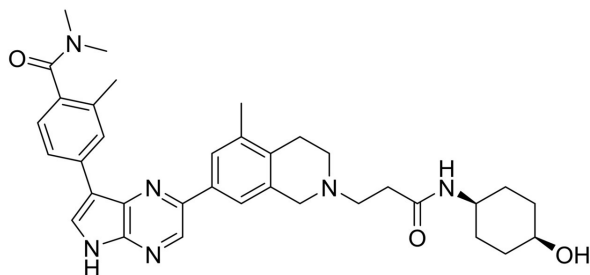
40

【0354】

実施例 41: 4-(2-(2-(3-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

50

【化 2 5 4】

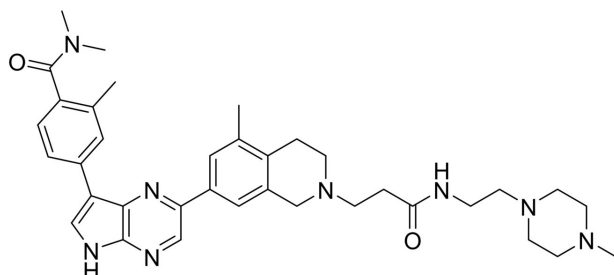


実施例 41 (60 mg、50%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及びシス-4-アミノシクロヘキサン-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 8H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺ = 595.5。

【0355】

実施例 42: N, N, 2-トリメチル-4-(2-(5-メチル-2-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)ベンズアミド

【化 2 5 5】



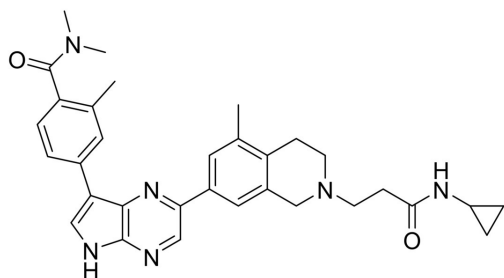
実施例 42 (30 mg、24%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-アミンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 6H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 12H), 2.19 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H)。LC-MS (M+H)

$^+ = 623.6$ 。

【0356】

実施例43：4-（2-（2-（3-（シクロプロピルアミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化256】



10

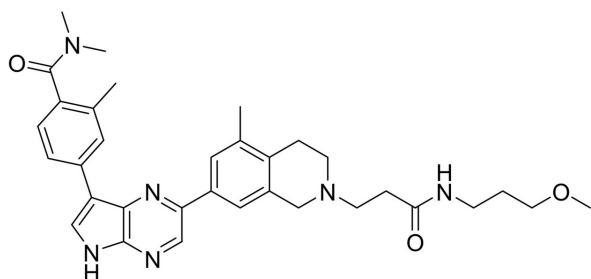
実施例43（30mg、27%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及びシクロプロピルアミンから調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.33（d, $J = 2.3$ Hz, 1H）, 8.86（s, 1H）, 8.46（d, $J = 2.8$ Hz, 1H）, 8.24 - 8.20（m, 2H）, 7.99（d, $J = 4.1$ Hz, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.24（d, $J = 4.5$ Hz, 1H）, 3.66（s, 2H）, 3.03（s, 3H）, 2.83（s, 3H）, 2.76 - 2.68（m, 6H）, 2.65 - 2.57（m, 1H）, 2.34 - 2.28（m, 8H）, 0.64 - 0.55（m, 2H）, 0.40 - 0.31（m, 2H）。LC-MS（ $M+H$ ） $^+ = 537.5$ 。

20

【0357】

実施例44：4-（2-（2-（3-（（3-メトキシプロピル）アミノ）-3-オキソプロピル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化257】



30

実施例44（60mg、52%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び3-メトキシプロパン-1-アミンから調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.33（d, $J = 2.6$ Hz, 1H）, 8.86（s, 1H）, 8.46（d, $J = 2.8$ Hz, 1H）, 8.24 - 8.20（m, 2H）, 7.95（t, $J = 5.6$ Hz, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.73（s, 1H）, 7.25（d, $J = 8.5$ Hz, 1H）, 3.68（s, 2H）, 3.28（t, $J = 6.6$ Hz, 2H）, 3.15

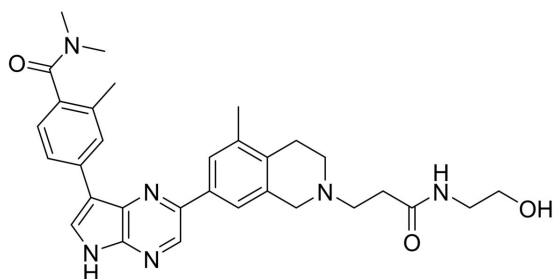
40

50

(s, 3H), 3.08 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 – 2.69 (m, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 6H), 1.60 (p, J = 6.7 Hz, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 569.5。

【0358】

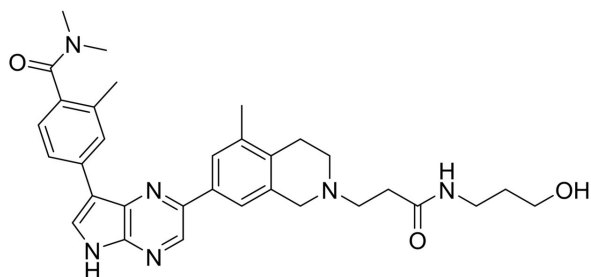
実施例45：4-(2-(2-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド【化258】



実施例45 (30mg、27%)は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び2-アミノエタン-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.9 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 541.5。

【0359】

実施例46：4-(2-(2-(3-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド【化259】



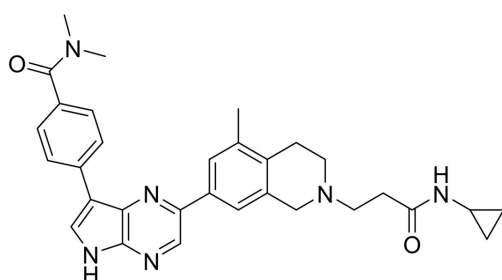
実施例46 (30mg、27%)は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び3-アミノプロパン-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (d, J = 2.5 Hz, 1

H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.53 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 555.5。

【0360】

実施例47：4-(2-(2-(3-(シクロプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

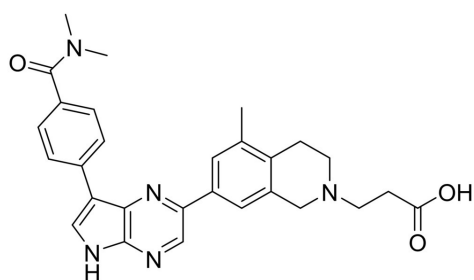
【化260】



【0361】

ステップ1：3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸

【化261】



表題化合物(400mg、粗生成物)は、実施例23のステップ3の様式と同様の様式で4-(2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド及びエチル3-(5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパノエートから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 484.1。

【0362】

ステップ2：4-(2-(2-(3-(シクロプロピルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

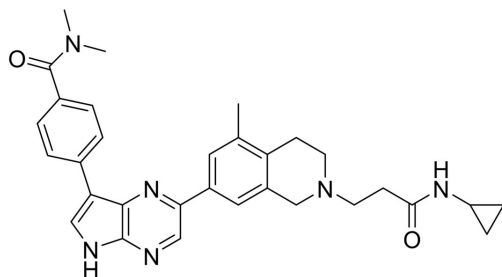
20

30

40

50

【化 2 6 2】

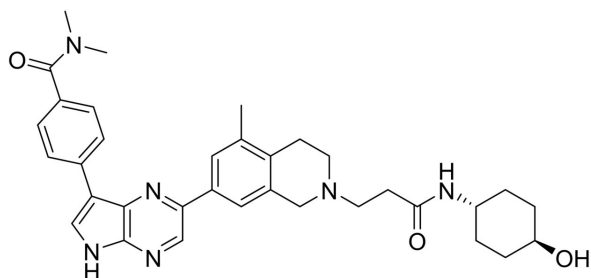


実施例 47 (30 mg、28%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-フェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及びシクロプロピルアミンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.77 - 2.69 (m, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 523.5。

【0363】

実施例 48: 4-(2-(2-(3-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 2 6 3】

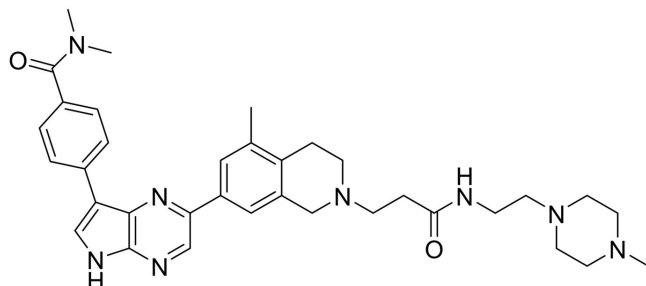


実施例 48 (10 mg、17%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-フェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及びトランス-4-アミノシクロヘキササン-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (s, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 8H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.23 - 1.12 (m, 5H)。LC-MS (M+H)⁺ = 580.9。

【0364】

実施例49：N，N-ジメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-（（2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-3-オキソプロピル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

【化264】



10

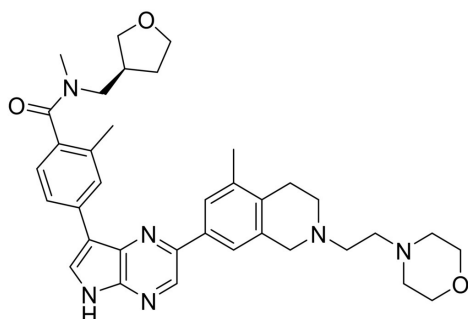
実施例49（10mg、16%）は、実施例23のステップ4の様式と同様の様式で3-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-フェニル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロパン酸及び2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エタン-1-アミンから調製した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.39（s，1H），8.86（s，1H），8.51（d，J = 2.3 Hz，1H），8.38（d，J = 8.3 Hz，2H），8.00（t，J = 5.4 Hz，1H），7.84（s，1H），7.73（s，1H），7.51（d，J = 8.4 Hz，2H），3.69（s，2H），3.15（dd，J = 12.3，6.4 Hz，2H），3.01（s，6H），2.79 - 2.69（m，6H），2.43 - 2.10（m，15H），2.05（s，3H）。LC-MS（M+H）⁺ = 609.0。

20

【0365】

実施例50：（S）-N，2-ジメチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2，3-b]ピラジン-7-イル）-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド

【化265】



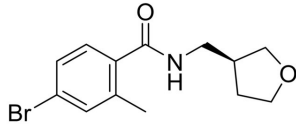
40

【0366】

ステップ1：（S）-4-ブromo-2-メチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）ベンズアミド

50

【化 2 6 6】

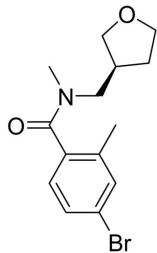


表題化合物（１．１０ｇ、８１％）は、実施例３５のステップ１の様式と同様の様式で４－ブロモ－２－メチル安息香酸及び（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）メタンアミンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 298.0, 300.0。

【0367】

ステップ２：（Ｓ）－４－ブロモ－N，２－ジメチル－N－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド

【化 2 6 7】

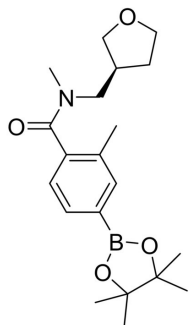


表題化合物（１．０７ｇ、９３％）は、実施例３５のステップ２の様式と同様の様式で（Ｓ）－４－ブロモ－N，２－ジメチル－N－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド及びヨードメタンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 311.9, 313.9。

【0368】

ステップ３：（Ｓ）－N，２－ジメチル－N－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド

【化 2 6 8】



表題化合物（１．２０ｇ、９９％）は、実施例３５のステップ３の様式と同様の様式で（Ｓ）－N，２－ジメチル－N－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド及びBPDから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 359.9。

【0369】

ステップ４：（Ｓ）－４－（２－ブロモ－５－トシル－５H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N，２－ジメチル－N－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド

10

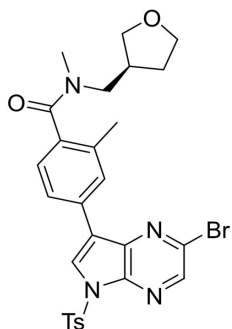
20

30

40

50

【化 2 6 9】



10

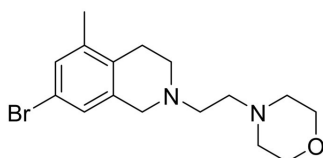
表題生成物（400 mg、41%）は、実施例 35 のステップ 4 の様式と同様の様式で 2-ブromo-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及び（S）-N, 2-ジメチル-N-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メチル）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミドから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 582.9, 584.9。

【0370】

ステップ 5：4-（2-（7-ブromo-5-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）エチル）モルホリン

【化 2 7 0】

20



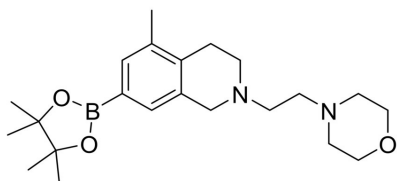
7-ブromo-2, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン（1.0 g、4.5 mmol）、4-（2-ブromoエチル）モルホリン臭化水素酸塩（1.6 g、5.9 mmol）及び K₂CO₃（1.87 g、13.6 mmol）を CH₃CN（30 mL）に溶解した。混合物を加熱して一晩還流してから室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM（1：50）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（1.0 g、67%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 339.0。

30

【0371】

ステップ 6：4-（2-（5-メチル-7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）エチル）モルホリン

【化 2 7 1】



40

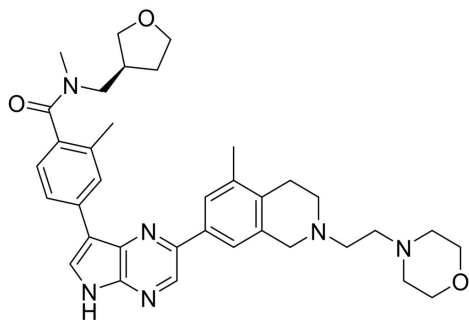
表題生成物（90 mg、33%）は、実施例 36 のステップ 4 の様式と同様の様式で 4-（2-（7-ブromo-5-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）エチル）モルホリン及び BPD から調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 387.0。

【0372】

ステップ 7：（S）-N, 2-ジメチル-4-（2-（5-メチル-2-（2-モルホリノエチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[

50

２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）
ベンズアミド
【化２７２】



10

実施例５０（６０ｍｇ、２９％）は、実施例３５のステップ５の様式と同様の様式で（
Ｓ）－４－（２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル
）－Ｎ，２－ジメチル－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド
及び４－（２－（５－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ
キサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エチル
）モルホリンから調製した。¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ 12．
34（s，１H），8．87（s，１H），8．47（s，１H），8．30－
8．17（m，２H），7．86（s，１H），7．73（s，１H），7．27
－7．18（m，１H），3．84－3．77（m，１H），3．74－3．6
0（m，３H），3．60－3．54（m，４H），3．54－3．42（m，
２H），3．19（brs，１H），3．01（s，１H），2．82（s，２H
），2．76－2．72（m，３H），2．68－2．58（m，２H），2．
53－2．51（m，２H），2．43（s，４H），2．30（brs，６H
），2．04－1．96（m，１H），1．70－1．61（m，１H）。LC
－MS（M+H）⁺＝609．0。

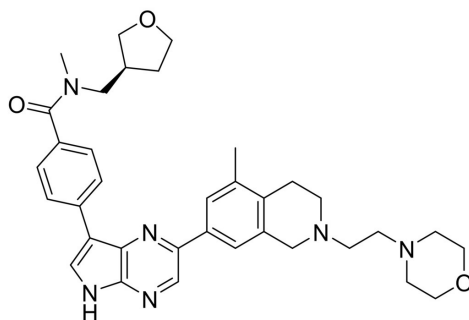
20

【０３７３】

実施例５１：（Ｓ）－Ｎ－メチル－４－（２－（５－メチル－２－（２－モルホリノエチ
ル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－５Ｈ－ピロロ〔２，３
－ｂ〕ピラジン－７－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズ
アミド

30

【化２７３】



40

実施例５１（２７ｍｇ、１７％）は、実施例３５のステップ５の様式と同様の様式で（
Ｓ）－４－（２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－７－イル
）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）ベンズアミド及び４
－（２－（５－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボ
ロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エチル）モル
ホリンから調製した。¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ 12．39（

50

s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 5H), 3.43 (brs, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (brs, 2H), 2.73 (brs, 2H), 2.64 (brs, 3H), 2.55 (brs, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (brs, 1H), 1.64 (brs, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 594.9。

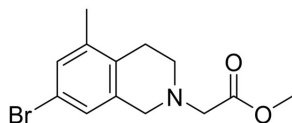
【0374】

実施例52：4-（2-（2-（2-（（3-メトキシプロピル）アミノ）-2-オキソエチル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【0375】

ステップ1：メチル2-（7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）アセテート

【化274】

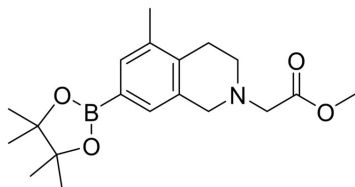


7-ブロモ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（2.3g、10mmol）、メチル2-クロロアセテート（1.09g、10mmol）、及びCs₂CO₃（3.28g、7.75mmol）をDMF（40mL）中に含む混合物を室温で一晩攪拌した。固体をろ過して除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／PE（1：4）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（2.07g、70%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 297.9, 299.9。

【0376】

ステップ2：メチル2-（5-メチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）アセテート

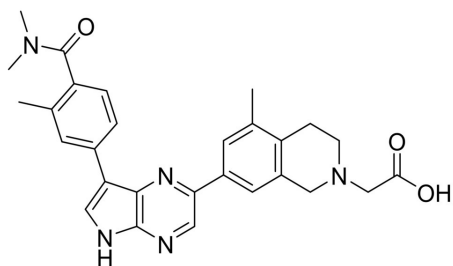
【化275】



メチル2-（7-ブロモ-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）アセテート（2.07g、6.95mmol）、BPD（2.65g、10.4mmol）、Pd(dppf)Cl₂（512mg、0.70mmol）、及びAcOK（1.36g、13.9mmol）に対して、窒素雰囲気下でジオキサン（40mL）を添加した。反応混合物を還流しながら一晩攪拌してから室温に冷却した。EtOAc（30mL）を添加し、混合物をブラインで洗浄（30mLで2回）した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／PE（1：2）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（2.64g、100%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 346.0。

【0377】

ステップ 3：2-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）酢酸
【化276】



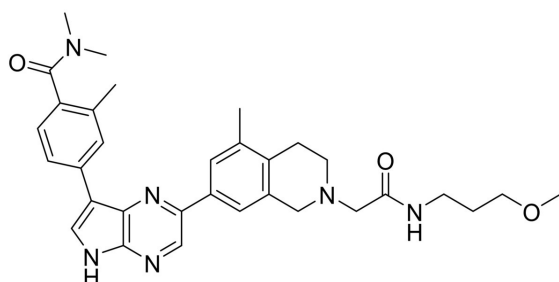
10

表題化合物（1.2 g、44%）は、実施例 23 のステップ 3 の様式と同様の様式で 4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド及びメチル2-（5-メチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）アセテートから調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 484.0。

【0378】

20

ステップ 4：4-（2-（2-（2-（（3-メトキシプロピル）アミノ）-2-オキソエチル）-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N,2-トリメチルベンズアミド
【化277】



30

実施例 52（35 mg、30%）は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 2-（7-（7-（4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）酢酸及び3-メトキシプロパン-1-アミンから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.33（s, 1H），8.88（s, 1H），8.46（d, J = 2.4 Hz, 1H），8.24（s, 1H），8.20（d, J = 8.1 Hz, 1H），7.89（s, 1H），7.88 - 7.85（m, 1H），7.75（s, 1H），7.24（d, J = 7.9 Hz, 1H），3.74（s, 2H），3.37 - 3.30（m, 2H），3.20 - 3.15（m, 5H），3.12（s, 2H），3.03（s, 3H），2.83（s, 3H），2.79（s, 4H），2.32（s, 3H），2.29（s, 3H），1.70 - 1.63（m, 2H）。LC-MS（M+H）⁺ = 555.0。

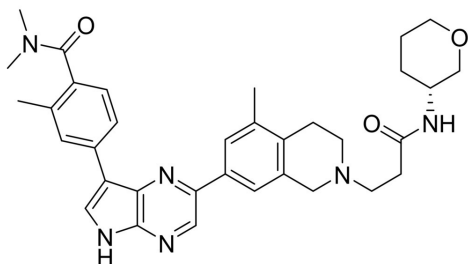
40

【0379】

実施例 53：（R）-N,N,2-トリメチル-4-（2-（5-メチル-2-（3-オキソ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）アミノ）プロピル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド

50

【化 2 7 8】

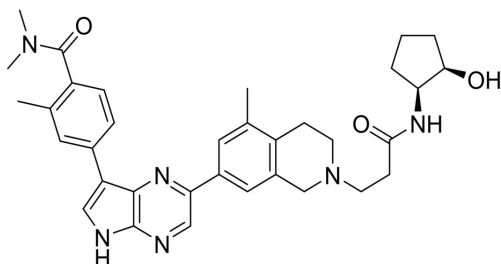


実施例 53 (10 mg、9%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン塩酸塩から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74-3.61 (m, 4H), 3.55-3.36 (m, 4H), 3.18-2.08 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.88-2.70 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.0。

【0380】

実施例 54: 4-(2-(2-(3-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化 2 7 9】

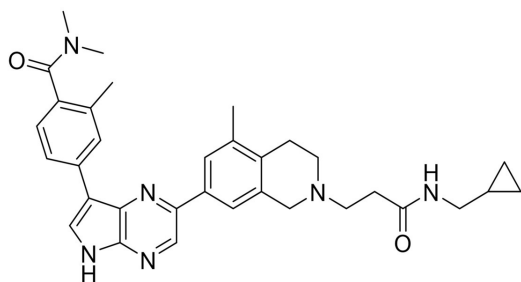


実施例 54 (10 mg、9%) は、実施例 23 のステップ 4 の様式と同様の様式で 3-(7-(7-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン酸及び(1R, 2S)-2-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32-10.13 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-2.70 (m, 11H), 2.40-2.25 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.0。

【0381】

実施例 55: 4-(2-(2-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)-3-オキソ

プロピル) - 5 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 5
H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N, N, 2 - トリメチルベンズアミド
【化 2 8 0】



10

3 - (7 - (7 - (4 - (ジメチルカルバモイル) - 3 - メチルフェニル) - 5 H - ピ
ロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン
- 2 (1 H) - イル) プロパン酸 (150 mg、0.301 mmol) 及びシクロプロピ
ルメタンアミン (22 mg、0.301 mmol) を DMF (5 mL) 中に含む溶液を攪
拌しながら、この溶液に対して、HATU (172 mg、0.452 mmol) 及び Et
₃N (456 mg、0.452 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌
した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc で抽出 (10 mL で3回) した。有
機層を統合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留
物をシリカゲルカラム (MeOH / DCM (1 : 20) を溶出溶媒として使用した) によ
って精製した後、分取 TLC (MeOH / DCM (1 : 15) を展開溶媒として使用した
)) によって精製することで実施例 55 (24 mg、15%) を得た。¹H NMR (400
MHz, DMSO - d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.
46 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (t, J = 5.
5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.27 -
7.22 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H
) , 2.94 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79
- 2.69 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 -
2.26 (m, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31
(m, 2H), 0.17 - 0.09 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 5
51.5。

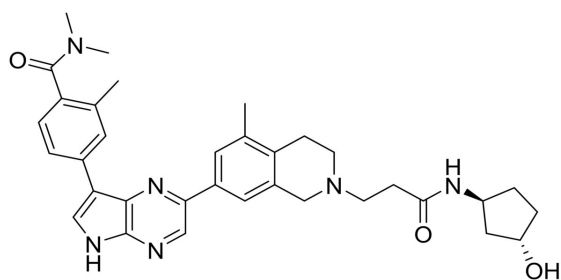
20

30

【0382】

実施例 56 : 4 - (2 - (2 - (3 - ((1S, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチ
ル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 5 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 7 - イル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N, N, 2
- トリメチルベンズアミド

【化 2 8 1】



40

実施例 56 (25 mg、21%) は、実施例 55 の様式と同様の様式で 3 - (7 - (7
- (4 - (ジメチルカルバモイル) - 3 - メチルフェニル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - b
] ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イ

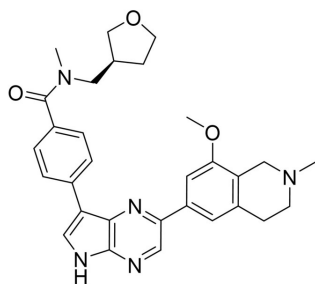
50

ル) プロパン酸及び (1S, 3S) - 3-アミノシクロペンタン-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.48 - 10.12 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.18 - 7.70 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.36 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 - 2.55 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (s, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 581.6。

【0383】

実施例57: (S) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

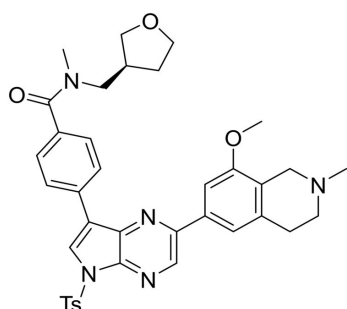
【化282】



【0384】

ステップ1: (S) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

【化283】

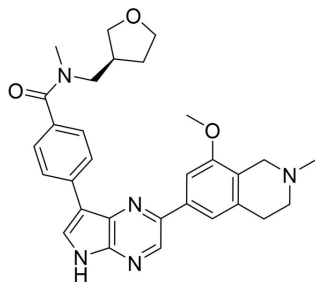


表題化合物 (70 mg, 58%) は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で (S) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド及び 8 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 666.4。

【0385】

ステップ2: (S) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

【化 2 8 4】

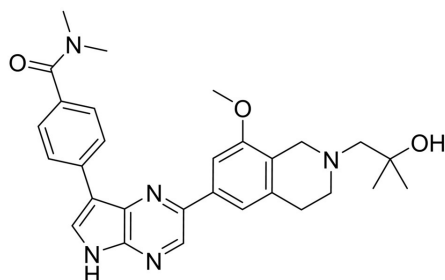


実施例 57 (8 mg、12%) は、実施例 1 のステップ 10 の様式と同様の様式で (S) - 4 - (2 - (8 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジシン - 7 - イル) - N - メチル - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ベンズアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 - 3.40 (m, 7H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.10 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.30 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 512.3。

【0386】

実施例 58: 4 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジシン - 7 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド

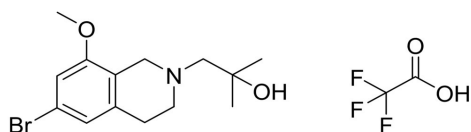
【化 2 8 5】



【0387】

ステップ 1: 1 - (6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール; トリフルオロ酢酸

【化 2 8 6】

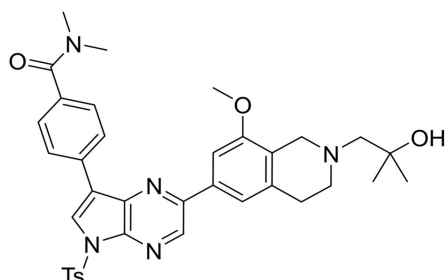


6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (250 mg、1.03 mmol) 及び 2, 2 - ジメチルオキシラン (112 mg、1.55 mmol) を EtOH (5 mL) 中に含む溶液に 110°C でマイクロ波を 90 分間照射した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を C18 クロマトグラフィー (アセトニトリル / 水 (TFA 含有率 0.05%) (0:1 → 1:1) を溶出溶媒として使用した) に

よって精製することで表題化合物（300mg、70%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 314.0。

【0388】

ステップ2：4-（2-（2-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド
【化287】



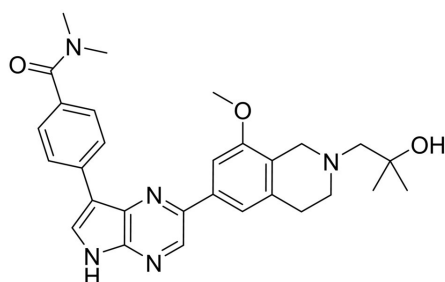
10

表題化合物（300mg、65%）は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式でN,N-ジメチル-4-（2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）ベンズアミド及び1-（6-ブロモ-8-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）-2-メチルプロパン-2-オール；トリフルオロ酢酸から調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 654.3。

20

【0389】

ステップ3：4-（2-（2-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド
【化288】



30

実施例58（35mg、18%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式で4-（2-（2-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.41（s, 1H），8.94（s, 1H），8.53（s, 1H），8.41（d, J = 8.4 Hz, 2H），7.64-7.54（m, 2H），7.52（d, J = 8.4 Hz, 2H），4.18（s, 1H），3.93（s, 3H），3.79-3.60（m, 2H），3.09-2.98（m, 6H），2.97-2.88（m, 2H），2.88-2.75（m, 2H），2.48-2.37（m, 2H），1.14（s, 6H）。LC-MS（M+H）⁺ = 500.3。

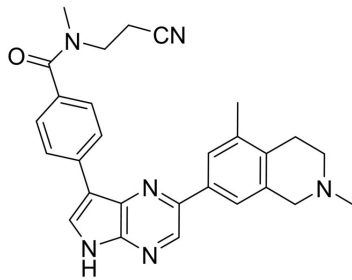
40

【0390】

実施例59：N-（2-シアノエチル）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7

50

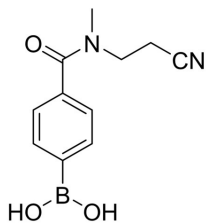
－イル)－N－メチルベンズアミド
【化 2 8 9】



10

【0 3 9 1】

ステップ 1：(4-(2-シアノエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)ボロン酸
【化 2 9 0】

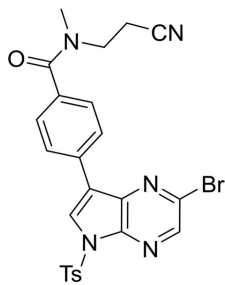


20

表題化合物(2.4 g、63%)は、実施例 15 のステップ 1 の様式と同様の様式で 4-ボロノ安息香酸及び 3-(メチルアミノ)プロパンニトリルから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 233.1。

【0 3 9 2】

ステップ 2：4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルベンズアミド
【化 2 9 1】



30

表題化合物(330 mg、44%)は、実施例 1 のステップ 2 の様式と同様の様式で 2-ブロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及び(4-(2-シアノエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)ボロン酸から調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 538.1。

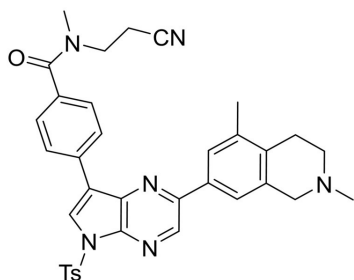
40

【0 3 9 3】

ステップ 3：N-(2-シアノエチル)-4-(2-(2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-メチルベンズアミド

50

【化 2 9 2】



10

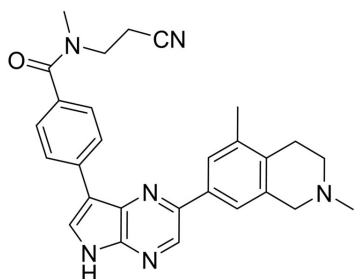
表題化合物（185 mg、55%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で4-（2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-（2-シアノエチル）-N-メチルベンズアミド及び2,5-ジメチル-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 619.4。

【0394】

ステップ4：N-（2-シアノエチル）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチルベンズアミド

【化 2 9 3】

20



実施例59（29 mg、12%）は、実施例1のステップ10の様式と同様の様式でN-（2-シアノエチル）-4-（2-（2,5-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N-メチルベンズアミドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.41（d, J = 2.4 Hz, 1H），8.88（s, 1H），8.53（d, J = 2.4 Hz, 1H），8.41（d, J = 8.0 Hz, 2H），7.86（s, 1H），7.74（s, 1H），7.53（d, J = 8.4 Hz, 2H），3.87-3.56（m, 4H），3.04（s, 3H），2.98-2.86（m, 2H），2.81-2.65（m, 4H），2.40（s, 3H），2.32（s, 3H）。LC-MS (M+H)⁺ = 465.3。

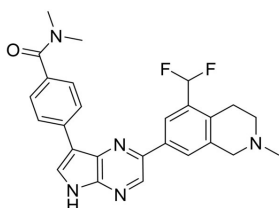
30

【0395】

40

実施例95：4-（2-（5-（ジフルオロメチル）-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 2 9 4】

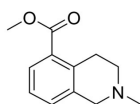


50

【0396】

ステップ1：メチル2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート

【化295】

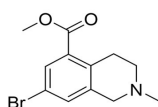


表題化合物（830mg、71%）は、実施例1のステップ8の様式と同様の様式でメチル1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート及びホルマリンから調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 206.1。

【0397】

ステップ2：メチル7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート

【化296】

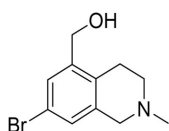


メチル2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート（200mg、0.97mmol）をH₂SO₄水溶液（55%、1.0mL）中に含む混合物を攪拌しながら、この混合物に対して、KBrO₃（170mg、0.97mmol）を0℃で徐々に添加した。混合物を室温で15時間攪拌した後、水（10mL）を用いてその反応を0℃で停止した。混合物をNaOH（4M）でpH8に塩基性化した後、DCMで連続的に抽出（30mLで2回）した。有機層を統合し、無水Na₂SO₄で脱水した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM（1：10）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（82mg、30%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 7.77（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 3.82（s, 3H）, 3.51（s, 2H）, 3.04-2.96（m, 2H）, 2.60-2.54（m, 2H）, 2.31（s, 3H）。LC-MS (M+H)⁺ = 284.0。

【0398】

ステップ3：（7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）メタノール

【化297】

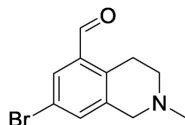


メチル7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート（507mg、1.78mmol）をTHF（12mL）中に含む溶液に対して、LiBH₄を含むTHF（2.0M、5.0mL、10mmol）を0℃で滴下して添加した。混合物にMeOH（3mL）を添加した。溶液を70℃で15時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、水（15mL）でその反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出（25mLで3回）した。有機相を統合し、ブラインで洗浄してからNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（MeOH/DCM（0：1→1：9）を溶出溶媒として使用した）によって精製することで表題化合物（190mg、41%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 256.1。

【0399】

ステップ4：7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルバルデヒド

【化298】



(7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)メタノール (60 mg、0.233 mmol) を DCM (3 mL) 中に含む溶液に対して、デス・マーチンペルヨージナン (119 mg、0.280 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ (20 mL) でその反応を停止した。混合物を DCM で抽出 (20 mL で3回) した。有機層を統合し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水してからろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン (0:1→1:9)) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (38 mg、65%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 254.1。

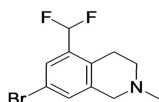
10

【0400】

ステップ5：7-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

20

【化299】



7-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルバルデヒド (38 mg、0.151 mmol) を DCM (4 mL) 中に含む溶液に対して、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (148 mg、0.914 mmol) を0℃で滴下して添加した。混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ (15 mL) でその反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出 (15 mL で3回) した。有機層を統合し、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM (0:1→1:9)) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (27 mg、65%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 276.1。

30

【0401】

ステップ6：4-(2-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

実施例95 (19 mg、42%) は、実施例1のステップ9の様式と同様の様式で7-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン及び7-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イルボロン酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.24 (t, J = 54.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.01 (見かけの s, 8 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H)。LC-MS (M+H)⁺ = 462.3。

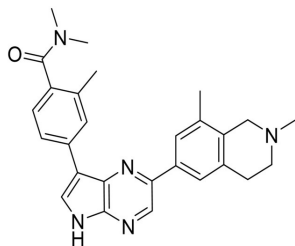
40

【0402】

50

実施例 126：4-(2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

【化300】

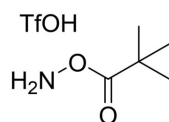


10

【0403】

ステップ1：O-ピバロイルヒドロキシルアミントリフルオロメタンスルホン酸塩

【化301】



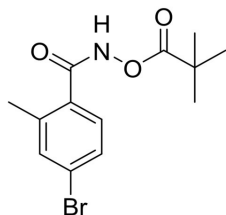
20

tert-ブチル（ピバロイルオキシ）カルバメート（24.8 g、114.3 mmol）をMTBE（230 mL）中に含む0℃の溶液に対してTfOH（18.9 g、125.7 mmol）を添加し、室温で4時間攪拌した。減圧下で溶液の体積を約100 mLに減らし、沈殿物をろ過によって収集した。固体を減圧下で乾燥させることで表題化合物（26.0 g、85%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 118.0。

【0404】

ステップ2：4-ブロモ-2-メチル-N-（ピバロイルオキシ）ベンズアミド

【化302】



30

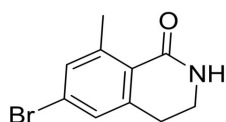
4-ブロモ-2-メチル安息香酸（8.82 g、40.52 mmol）をTHF（150 mL）中に含む0℃の溶液に対してDIPEA（15.7 g、121.6 mmol）を添加した後、T3P（25.8 g、81.1 mmol）及びO-ピバロイルヒドロキシルアミントリフルオロメタンスルホン酸塩（26.0 g、97.3 mmol）を添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。ブライン（100 mL）を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出（100 mLで3回）した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物（7.5 g、59%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 314.0。

40

【0405】

ステップ3：6-ブロモ-8-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

【化303】

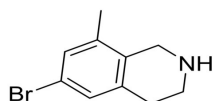


50

4-ブロモ-2-メチル-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド(7.5 g、23.9 mmol)をアセトニトリル(150 mL)中に含む溶液に対して、KOAc(5.16 g、52.5 mmol)及びジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ダイマー(737.7 mg、1.19 mmol)を添加した。溶液をエチレン雰囲気下(3バル)、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水(20 mL)及び酢酸エチル(50 mL)で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物(4.67 g、82%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 240.0。

【0406】

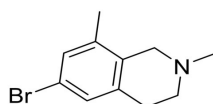
ステップ4: 6-ブロモ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン
【化304】



6-ブロモ-8-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(4.67 g、19.5 mmol)に対して、BH₃を含むTHF(1.0 M、77.8 mL、77.8 mmol)を添加し、反応混合物を一晩還流した。混合物を0℃に冷却し、MeOH(5 mL)を添加した後、HCl(2 M、25 mL)を添加した。溶液を80℃に3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をDCM(50 mL)に溶解し、溶液を飽和NaHCO₃(30 mL)及びブライン(30 mL)で連続的に洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物(3.79 g、86%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 226.0。

【0407】

ステップ5: 6-ブロモ-2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン
【化305】

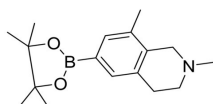


6-ブロモ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(1.94 g、8.58 mmol)をDCM(30 mL)中に含む溶液に対してホルマリン(37%、3.48 g、42.90 mmol)を添加した。5分後、NaBH(OAc)₃(3.64 g、17.2 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。飽和NaHCO₃(20 mL)を添加し、混合物をDCMで抽出(30 mLで2回)した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物(1.85 g、90%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 240.0。

【0408】

ステップ6: 2, 8-ジメチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【化306】



6-ブロモ-2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(1.85 g、7.71 mmol)、BPD(3.92 g、15.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(282 mg、0.385 mmol)、及びKOAc(2.27 g、23.1 mmol)をDCM(30 mL)中に含む溶液に対して、ホルマリン(37%、3.48 g、42.90 mmol)を添加した。5分後、NaBH(OAc)₃(3.64 g、17.2 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。飽和NaHCO₃(20 mL)を添加し、混合物をDCMで抽出(30 mLで2回)した。有機層を統合し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物(1.85 g、90%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 240.0。

【0409】

mol) を 1, 4-ジオキサン (25 mL) に添加し、混合物を N_2 雰囲気下で 95 °C に一晩加熱した。室温に冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで表題化合物 (1.77 g、80%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 288.0。

【0409】

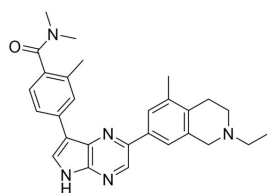
ステップ 7: 4-(2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N, 2-トリメチルベンズアミド

4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N, 2-トリメチルベンズアミド (879 mg、1.71 mmol)、2, 8-ジメチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (590 mg、2.06 mmol)、 K_2CO_3 (473 mg、3.43 mmol)、及び Pd(dppf) Cl_2 (63 mg、0.086 mmol) を 1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (3 mL) に添加し、混合物を N_2 雰囲気下で 100 °C に加熱した後、一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (30 mL) で希釈し、DCM で抽出 (30 mL で 2 回) した。有機層を統合し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過してから濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで実施例 126 (120 mg、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 440.0。

【0410】

実施例 127: 4-(2-(2-エチル-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-7-イル)-N, N, 2-トリメチルベンズアミド

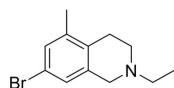
【化 307】



【0411】

ステップ 1: 7-ブロモ-2-エチル-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【化 308】



表題化合物 (787 mg、100%) は、実施例 1 のステップ 8 に記載の様式と同じ様式で 7-ブロモ-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン及びアセトアルデヒドから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 254.0, 256.0。

【0412】

ステップ 2: 2-エチル-5-メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

10

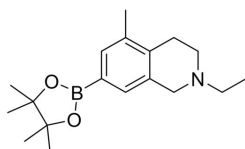
20

30

40

50

【化 3 0 9】



表題化合物（530 mg、57%）は、実施例2のステップ4に記載の様式と同じ様式で7-ブロモ-2-エチル-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。LCMS (M+H)⁺ = 302.1。

【0413】

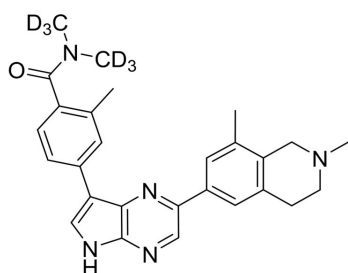
ステップ3：4-(2-(2-エチル-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド

実施例127（120 mg、22%）は、実施例2のステップ5の様式と同様の様式で4-(2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N,N,2-トリメチルベンズアミド及び2-エチル-5-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS (M+H)⁺ = 454.6。

【0414】

実施例128：4-(2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)-2-メチル-N,N-ビス(メチル-d₃)ベンズアミド

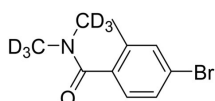
【化 3 1 0】



【0415】

ステップ1：4-ブロモ-2-メチル-N,N-ビス(メチル-d₃)ベンズアミド

【化 3 1 1】



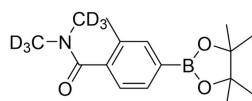
4-ブロモ-2-メチル安息香酸（12.4 g、57.6 mmol）及びSOCl₂（30 mL）の混合物を、冷却機構下、60℃で還流しながら3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗残留物を無水DCM（50 mL）に溶解し、この溶液を、ビス(メチル-d₃)アミンHCl塩（5.0 g、57 mmol）及びEt₃N（20 g、200 mmol）を無水DCM（200 mL）中に含む溶液へと0℃で滴下して添

加した。混合物を室温に温め、2時間攪拌した後、水(200 mL)で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水してから減圧下で濃縮することで表題化合物(12.7 g、88%)を得た。 $\text{LC-MS (M+H)}^+ = 248.1$ 。

【0416】

ステップ2：2-メチル-N,N-ビス(メチル-d3)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

【化312】



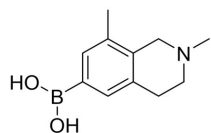
10

表題化合物(7.4 g、62%)は、実施例2のステップ2の様式と同様の様式で4-ブロモ-2-メチル-N,N-ビス(メチル-d3)ベンズアミド及びBPDから調製した。 $^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3)$ δ 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。 $\text{LC-MS (M+H)}^+ = 296.2$ 。

【0417】

ステップ3：(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ボロン酸

【化313】



20

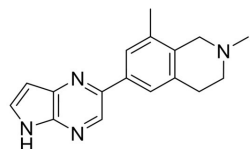
6-ブロモ-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(46 g、191 mmol)をTHF(500 mL)中に含む溶液に対して、 $n\text{-BuLi}$ (2.4 M、95 mL、228 mmol)を -78°C に滴下して添加し、混合物を -78°C で30分間攪拌した。この混合物に対してホウ酸トリイソプロピル(54 g、287 mmol)を滴下して添加し、混合物を -78°C で2時間攪拌した。水(500 mL)を用いて混合物の反応を停止し、THFの大部分を減圧下で蒸発させた。混合物をEtOAcで洗浄(100 mLで2回)し、水層を、そのpHが9に達するまでHCl(2 M)で中和した。沈殿物をろ過によって収集し、減圧下で乾燥させることで表題化合物(28 g、71%)を得た。 $\text{LC-MS (M+H)}^+ = 206.1$ 。

30

【0418】

ステップ4：2,8-ジメチル-6-(5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化314】



40

2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(16.0 g、81.3 mmol)及び(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ボロン酸(20.0 g、97.6 mmol)をジオキサン(300 mL)及び水(75 mL)中に含む溶液に対して、 K_2CO_3 (22.5 g、163 mmol)及びPd(dppf) Cl_2 (1.78 g、2.44 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。 90°C で15時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで抽出(100 mLで2回)した。有機層を統合し、減圧下で濃縮した。残留物をHCl水溶液(200 mL、1 N)及びDC

50

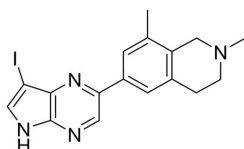
M (100 mL) で分配した後、20 分間攪拌した。有機層を捨て、NaOH (6 M) を用いて水層の pH を 8~9 に調整した。混合物を DCM で抽出 (200 mL で 3 回) した。有機層を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を TBME (100 mL) で 30 分間均質化し、固体をろ過によって収集することで表題化合物 (16.4 g、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.87 (見かけの s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.65 (見かけの s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.96–2.87 (m, 2H), 2.64–2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。LCMS (M+H)⁺ = 279.0。

10

【0419】

ステップ5: 6-(7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化315】



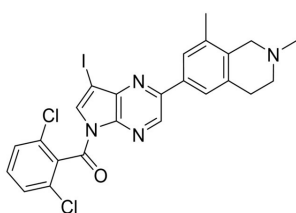
2,8-ジメチル-6-(5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (16.4 g、59 mmol) を DMF (200 mL) 中に含む溶液に対して、NIS (13.3 g、59 mmol) を 0℃ で徐々に添加した。30 分間攪拌後、激しく攪拌しながら水 (600 mL) 及び飽和 Na₂S₂O₃ (50 mL) を添加した。10 分後、固体が大量に生じた。沈殿物をろ過によって収集することで表題化合物 (21.0 g、88%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 405.0。

20

【0420】

ステップ6: (2,6-ジクロロフェニル)-(2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-イル)メタノン

【化316】



6-(7-ヨード-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (21.0 g、51.85 mmol) を 2-メチル-THF (400 mL) 中に含む溶液に対して、トリエチルアミン (11.2 mL、77.8 mmol) 及び DMAP (634 mg、5.2 mmol) を 0℃ で添加した後、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (13.0 g、62.2 mmol) を 2-メチル-THF (50 mL) 中に含む溶液を滴下して添加した。混合物を室温に温め、2 時間攪拌した後、水 (200 mL) でその反応を停止した。有機層を分離し、水層を EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物を MTBE (200 mL) で 30 分間均質化し、沈殿物をろ過によって収集することで表題化合物 (24.0 g、80%) を得た。LCMS (M+H)⁺ = 577.0。

40

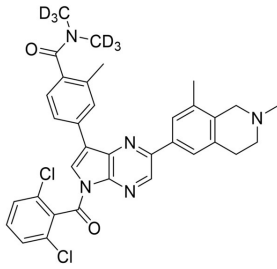
【0421】

ステップ7: 4-(5-(2,6-ジクロロベンゾイル)-2-(2,8-ジメチル-1

50

， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ[2， 3-b]ピラジン-7-イル) - 2-メチル-N， N-ビス(メチル-d3)ベンズアミド

【化317】



10

(2， 6-ジクロロフェニル) (2- (2， 8-ジメチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 7-ヨード-5H-ピロロ[2， 3-b]ピラジン-5-イル) メタノン (7.3 g、12.7 mmol) 及び 2-メチル-N， N-ビス(メチル-d3)-4- (4， 4， 5， 5-テトラメチル-1， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド (4.1 g、13.9 mmol) を 1， 4-ジオキサン (100 mL) 及び水 (50 mL) 中に含む混合物に対して、 K_2CO_3 (4.4 g、31.8 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (470 mg、0.60 mmol) を添加した。混合物を N_2 雰囲気下、100℃で3時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を $EtOAc$ で連続的に抽出 (100 mLで3回) した。有機層を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($MeOH/DCM$ (1:20) を溶出溶媒として使用した) によって精製することで表題化合物 (6.7 g、86%) を得た。LC-MS ($M+H$)⁺ = 618.2。

20

【0422】

ステップ8: 4- (2- (2， 8-ジメチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ[2， 3-b]ピラジン-7-イル) - 2-メチル-N， N-ビス(メチル-d3)ベンズアミド

4- (5- (2， 6-ジクロロベンゾイル) - 2- (2， 8-ジメチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 5H-ピロロ[2， 3-b]ピラジン-7-イル) - 2-メチル-N， N-ビス(メチル-d3)ベンズアミド (6.7 g、10.9 mmol) をジオキサン (100 mL) 中に含む懸濁液に対して、 $NaOH$ (2.0 g、50 mmol) を水 (50 mL) 中に含む溶液を添加した。混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、 $EtOAc$ で抽出 (100 mLで3回) した。有機相を統合し、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過してから濃縮した。残留物を、 $EtOH$ 中での結晶化によって精製することで実施例128 (3.5 g、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (brs, 6H)。LC-MS ($M+H$)⁺ = 446.5。

30

40

【0423】

生物学的活性

ATP濃度1mMでのHPK1キナーゼ活性アッセイ

HPK1キナーゼ (aa1-346, Life Technologies) 活性の阻害について、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (TR-FRET) 方法論に基づくアッセイにおいて本明細書に開示の化合物を試験した。このアッセイは、HPK1キナーゼ (40 nM)、1mMのATP、0.5 μ MのSTK1基質、及び0~10 μ Mの化合物を緩

50

衝液 (pH = 7.0) (50 mM の HEPES、0.01% の BSA、0.1 mM のオルトバナジン酸塩、10 mM の $MgCl_2$ 、1 mM の DTT、及び 0.005% の Tween-20 を含む) 中に含めたものを反応混合物として、384 ウェル低用量黒色プレートにおいて実施した。本明細書に開示の化合物または DMSO と共に当該キナーゼを室温で 60 分間インキュベートし、ATP 及び STK1 基質を添加することによって反応を開始した。反応を室温で 120 分間行った後、製造者の説明 (CisBio) に従って等量の停止/検出溶液を添加した。この停止/検出溶液は、STK 抗体-クリプテート及び XL665 結合型ストレプトアビジンを検出緩衝液に含めたものである。PHERAstar FS プレートリーダー (BMG Labtech) で TR-FRET シグナル (波長 337 nm で励起を行った場合の 620 nm での発光に対する 665 nm での蛍光発光の比) を記録した。STK1 基質がリン酸化されていると、当該ビオチン化 STK1 基質に STK 抗体-クリプテートが結合することで、アクセプター (ストレプトアビジン-XL665) の近位に蛍光ドナー (Eu^{3+} クリプテート) が配置され、これによって高度の蛍光共鳴エネルギー移動が生じる。620 nm での蛍光に対する 665 nm での蛍光の比に基づいて、漸増濃度の化合物の存在下での HPK1 の阻害を計算した。各化合物の IC_{50} は、Graphpad Prism ソフトウェアによって 4 パラメーターロジスティック方程式にデータをフィッティングすることによって得た。表 1 には、本明細書に開示の化合物で得られた酵素活性値が示される。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1. 本明細書に開示の化合物で得られた酵素活性 IC_{50} (nM)

化合物番号	酵素活性 IC_{50} (nM)	化合物番号	酵素活性 IC_{50} (nM)
1	24	2	26
3	12	4	92
5	21	6	32
7A	34	7B	31
8	36	9	62
10	11	11	74
12	52	13	45
14	12	15	17
16	88	17	24
18	7	19	13
20	65	21	75
22	11	23	122
24	75	25	49
26	63	27	26
28	67	29	46
30	63	31	53
32	71	33	49
34	42	35	19
36	39	37	35
38	65	39	186
40	17	41	54
42	85	43	37
44	82	45	52
46	65	47	22
48	65	49	67
50	137	51	36
52	74	53	78
54	68	55	89
56	93	57	14
58	21	59	16
95	71	126	43
127	86	128	21

【0424】

HEK293細胞の増殖に対する細胞毒性（HEK293細胞生存度アッセイ）

方法：

この試験ではHEK293細胞株を使用した。10%のウシ胎仔血清（ThermoFisher）、50ユニット/mLのペニシリン及びストレプトマイシン（ThermoFisher）を添加したDMEM（ダルベッコ改変イーグル培地）中で細胞株を維持し、CO₂含有率5%の空気を含む加湿雰囲気下、37℃で保った。購入時の最初の細胞からの継代数が50以下の時点で調製した凍結ストックから細胞株を復元させた。HEK293細胞に対する化合物の増殖抑制活性は、CellTiter-Glo発光細胞生存度

アッセイ (Promega) を使用して決定した。ウェル当たりの細胞数が 3000 となるように細胞を 96 ウェルプレートに播種して、3 日の処置期間の間に確実に対数増殖するようにした。細胞を 10 点の希釈系列で処置した。最終化合物濃度は 0 ~ 10 μ M とした。試験化合物への 3 日間の曝露の後、30 μ L の CellTiter-Glo 試薬を、ウェル当たり 100 μ L の細胞培養培地に添加した。混合物を旋回振とう機上で 2 分間混合して細胞溶解させた後、室温で 10 分間インキュベートすることで発光シグナルが発生及び安定化するようにした。この発光シグナルは、ATP の量に対応することから、代謝的に活性な細胞の量に相当する。発光シグナルの測定は、PHERAstar FS リーダー (BMG Labtech) を使用して行った。細胞生存度の IC₅₀ 値の決定は Dotmatics を用いて行った。

【表 3】

化合物番号	HEK293 細胞生存度 IC ₅₀ (nM)	化合物番号	HEK293 細胞生存度 IC ₅₀ (nM)
1	3646	2	3338
3	1272	6	5559
10	1417	15	1037
16	>10000	20	3872
38	2187	95	5181
126	>10000	127	3128

【0425】

いずれかの先行技術刊行物が本明細書で参照される場合、そのような参照は、いかなる国においても、そうした刊行物が当該技術分野で共通の一般知識の一部を形成することを認めるものではないことが理解されよう。

【0426】

引用を明らかにすることによって本明細書で参照されるすべての刊行物、特許、特許出願、及び公開特許出願の開示内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0427】

前述の発明は、明確な理解を与えることを目的として例示及び例によっていくらか詳細に説明されているが、ある特定の軽微な変更及び改変が実施されることが当業者には明らかであろう。したがって、そうした説明及び例を、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
C 0 7 F	9/6561(2006.01)	C 0 7 F	9/6561	Z C S P

(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/CN2020/089498

(32)優先日 令和2年5月9日(2020.5.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

(72)発明者 シュウ、サンジャ

中華人民共和国 ベイジン 102206、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第2016/000615 (WO, A1)

特表2008-508304 (JP, A)

中国特許出願公開第106336413 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C 0 7 F

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY (STN)