

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年5月15日(2014.5.15)

【公表番号】特表2013-528595(P2013-528595A)

【公表日】平成25年7月11日(2013.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2013-037

【出願番号】特願2013-509305(P2013-509305)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/14 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/14 1 0 1

C 0 7 D 471/14 C S P

C 0 7 D 519/00 3 1 1

C 0 7 D 519/00 3 0 1

C 0 7 D 495/04 1 0 5 A

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 471/14 1 0 2

C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 K 31/497  
A 6 1 K 31/444  
A 6 1 K 31/5383  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/5025  
A 6 1 K 31/551  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 3/00  
A 6 1 P 5/00  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 37/02  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 17/06

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月28日(2014.3.28)

【手続補正1】

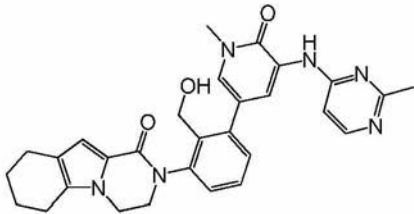
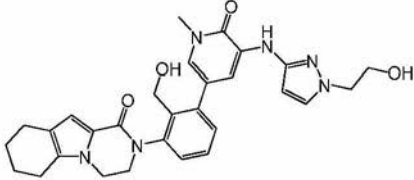
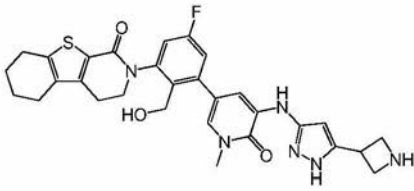
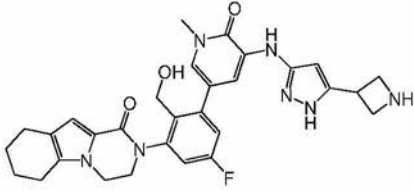
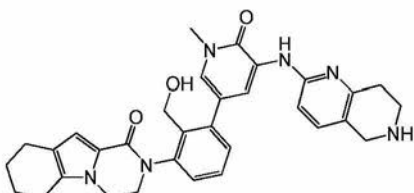
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 0】

162		5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキシ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]-1-メチル-3-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	511	
163		3-[[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキシ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	529	
164		5-[3-(5-[[5-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	575	
165		3-[[5-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキシ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	558	
166		5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキシ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]-1-メチル-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	551.3	

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 1 2

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 1 2 】

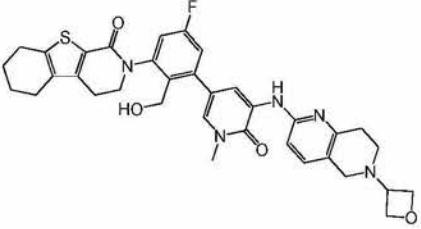
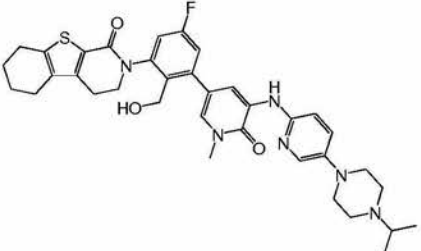
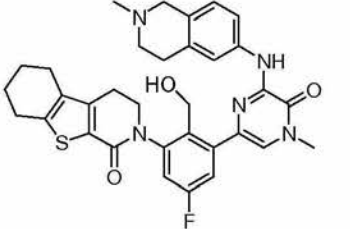
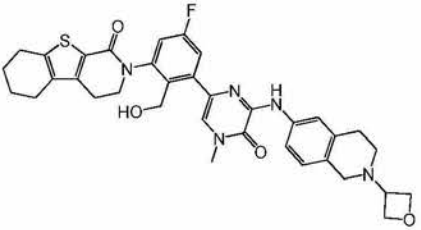
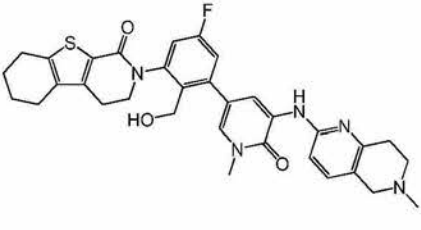


【補正対象項目名】 0 1 2 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 2 】

219		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-[[6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	642	
220		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-6-オキソ-5-(5-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	657	
221		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチル-6-[[2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]アミノ]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	600	
222		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチル-6-[[2-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]アミノ]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	642	
223		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-[[6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0 <sup>2,7</sup> ]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン	600	

【 手続補正 4 】

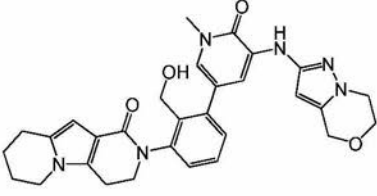
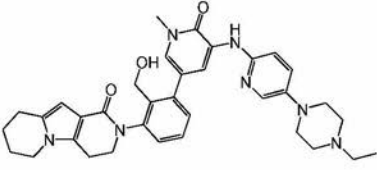
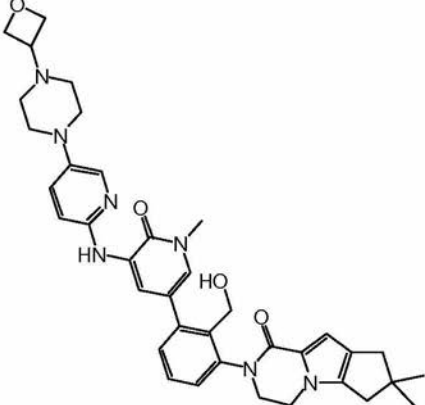
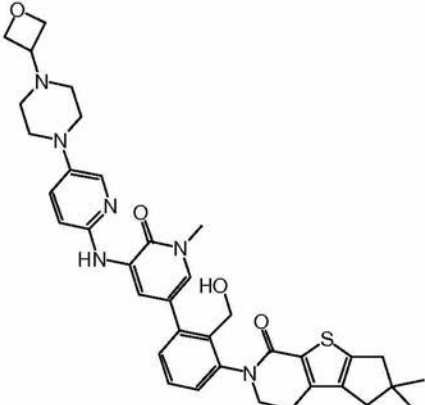
【 補正対象書類名 】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 4 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 4 2 】

309		5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキソ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル}]フェニル]-1-メチル-3-{4H,6H,7H-ピラゾロ[3,2-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	541.2	0.0165
310		3-[[5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-5-[2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキソ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル}]フェニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	608.3	0.0166
311		10-[2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-({5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン	650	0.0052
312		10-[2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-({5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0 <sup>2,6</sup> ]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン	667	0.043

## 【手続補正5】

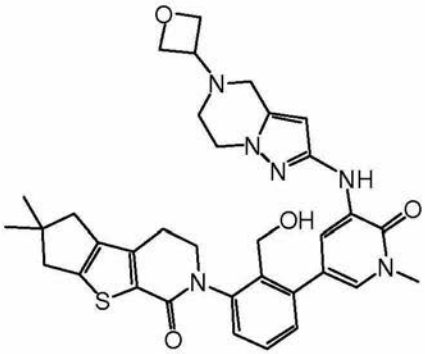
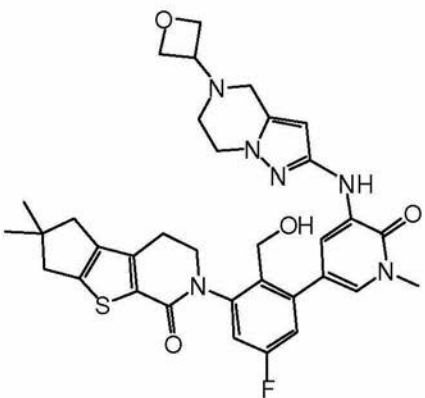
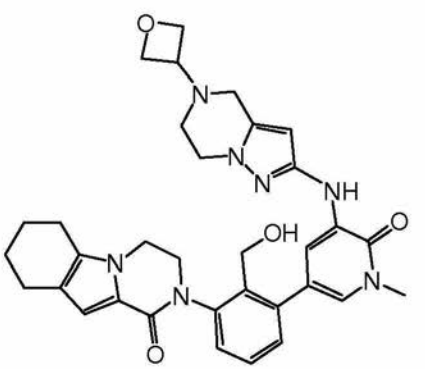
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

317		<p>10-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン</p>	627	
318		<p>10-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン</p>	645.3	
319		<p><u>2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</u></p>	596	

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

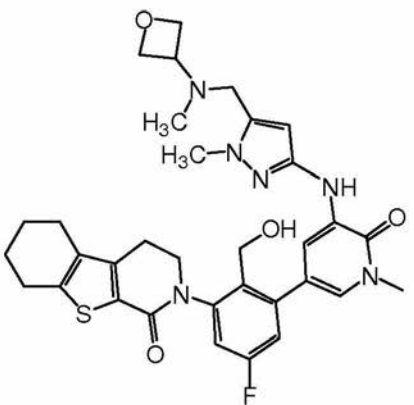
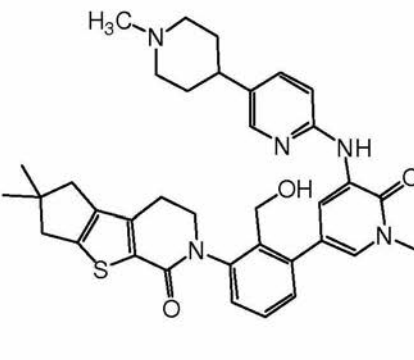
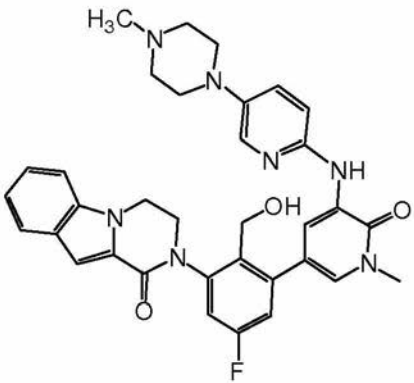
【補正方法】変更

【補正の内容】

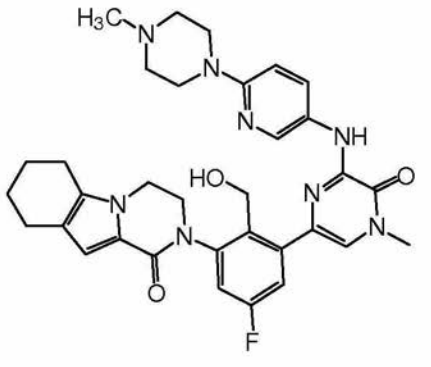
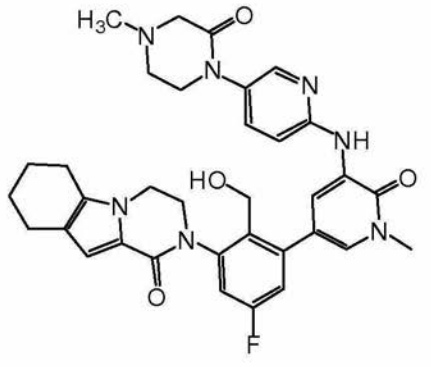
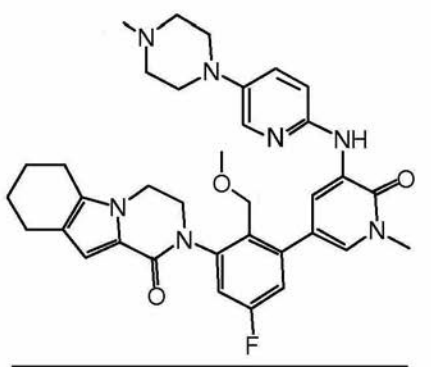
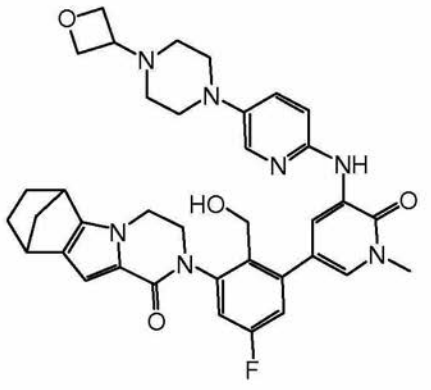
【 0 1 4 5 】



【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】0146  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【0146】

324		<p>5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-5-[1-メチル-5-((1-メチル-5-(N-メチル,N-オキシタン-3-イルアミノメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-8-チア-5-アザトリシクロ-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン</p>	633	
325		<p>10-[2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-((5-[1-(メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン</p>	624	
326		<p>2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</p>	608	

【手続補正8】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】0148  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【0148】

331		5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-オキソ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]-1-メチル-3-[[4-メチルピペラジニン-1-イル]フェニル]アミノ}-1,2-ジヒドロピラジニン-2-オン	613	
332		2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-メチル-2-オキソピペラジニン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン	626	
333		2-(5-フルオロ-2-(メトキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジニン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン	626	
334		2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジニン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタノピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン	666	

【 手続補正 9 】

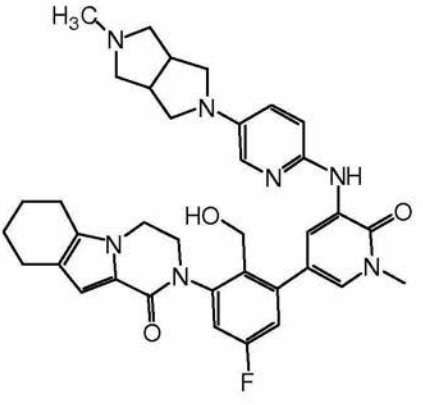
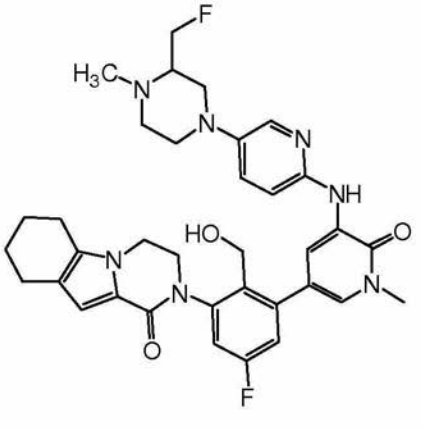
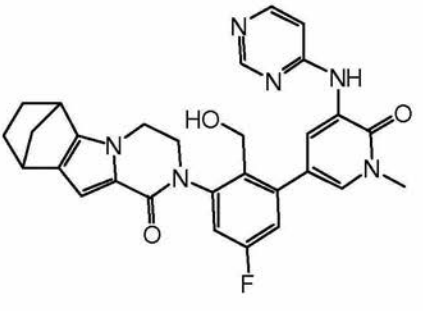
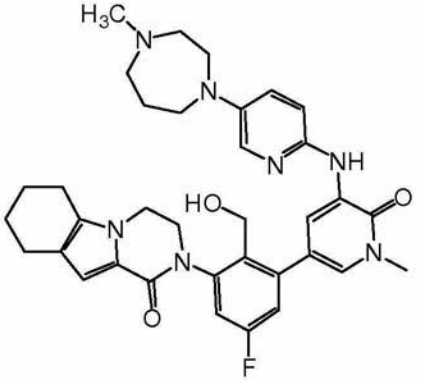
【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 4 9

【 補正方法 】 変更

## 【補正の内容】

【0149】

335		<p>2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</p>	638.3	
336		<p>2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-メチル-3-フルオロメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</p>	644	
337		<p>2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</p>	527	
338		<p>2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン</p>	626	

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0 1 5 0  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【 0 1 5 0 】



## 【補正の内容】

【0238】

500mLのパール反応ボトル(Parr reactor bottle)を窒素ガスでパージし、10%パラジウム炭素(palladium on carbon)(50%ウエット、800mg乾燥重量)、及び、5-メチル-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン 101d(4.00g、2.20mmol)のエタノール溶液(160mL)を仕込んだ。ボトルをパール水素化反応器に取り付け、脱気し、圧力が45psiになるまで水素ガスを入れ、2時間振盪した。その後、水素ガスを脱気し、窒素ガスを入れた。セライト521(1.0g)を加え、混合物を、セライト521のパッドに通してろ過した。ろ過ケーキをエタノールで洗浄し(2×75mL)、一緒にしたろ過液を、減圧下で濃縮して乾燥し、収率99%(3.31g)で、オレンジ色の固体101eを得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 5.34(s, 1H), 3.98(t, 2H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.52(s, 3H), 2.84(t, 2H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.45(s, 3H); MS(ESI+)  $m/z$  153.1(M+H)。

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0239

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0239】

実施例101f 6-クロロ-4-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン 101f



## 【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

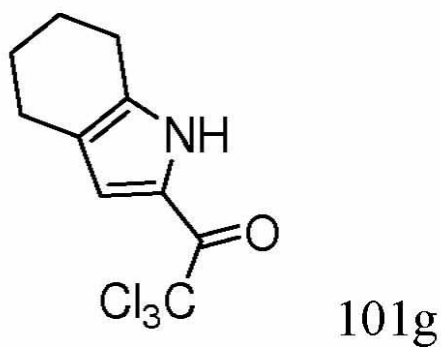
【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0241】

実施例101g 2,2,2-トリクロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)エタノン 101g



## 【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

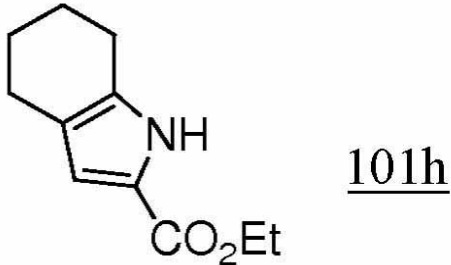
【補正対象項目名】 0 2 4 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 4 3 】

実施例101h エチル 4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート 101h



【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】 明細書

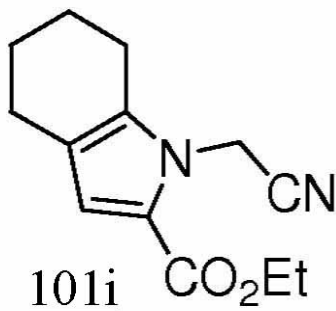
【補正対象項目名】 0 2 4 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 4 5 】

実施例101i エチル 1-(シアノメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート 101i



【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】 明細書

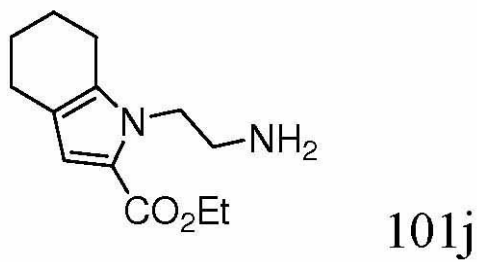
【補正対象項目名】 0 2 4 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 4 7 】

実施例101j エチル 1-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート 101j



## 【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

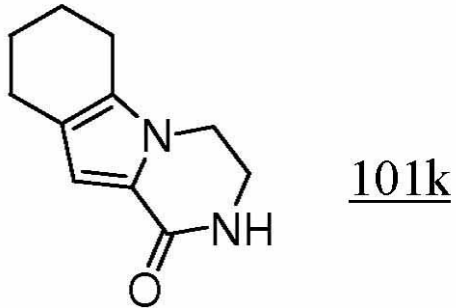
【補正対象項目名】0249

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0249】

実施例101k エチル 1-(2-アミノエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート 101k



## 【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

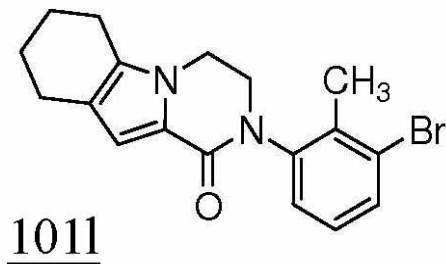
【補正対象項目名】0251

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0251】

実施例101l 2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 101l



## 【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

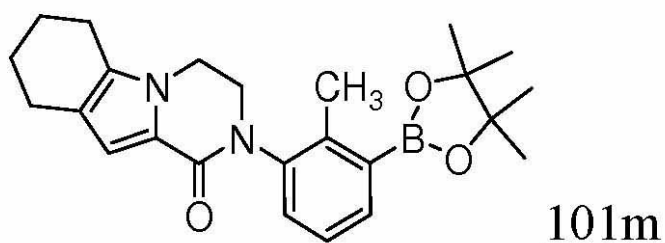
【補正対象項目名】0253

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0253】

実施例101m 2-(2-メチル-3-(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)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 101m



## 【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 5】

還流冷却器、マグネチックスターラー及び窒素導入口を備えた、100mLの三口丸底フラスコに、2-(2-メチル-3-(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)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 101m(740mg、1.67mmol)、6-クロロ-4-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン 101f(422mg、1.34mmol)、炭酸ナトリウム(568mg、5.36mmol)、DMF(5mL)、水(5mL)及び1,4-ジオキサン(20mL)を仕込んだ。得られた懸濁液中に30分間、窒素ガスをバブリングさせた後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(155mg、0.134mmol)を加え、反応混合物を100℃で15時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(30mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(3×25mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで十分に乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、収率17%(120mg)で、灰白色の固体101を得た。融点195-197℃；

<sup>1</sup>H NMR(500MHz DMSO-d<sub>6</sub>) 12.95(s,1H)、9.19(s,1H)、7.75(s,1H)、7.34(m,2H)、7.29(m,1H)、6.50(s,1H)、5.96(s,1H)、4.14(m,1H)、4.08(m,2H)、3.95(m,2H)、3.77(m,1H)、3.51(s,2H)、2.78(t,2H,J=6.0Hz)、2.60(m,2H)、2.46(t,2H,J=6.0Hz)、2.35(s,3H)、2.07(s,3H)、1.78(m,2H)、1.68(m,2H)；

MS(ESI+) m/z 521(M+H)。

## 【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

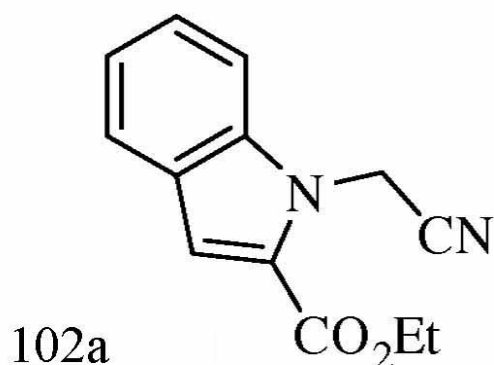
【補正対象項目名】0 2 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 7】

実施例102a エチル 1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-カルボキシレート 102a



## 【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

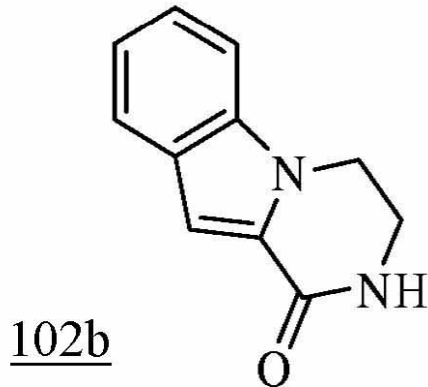
【補正対象項目名】0259

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0259】

実施例102b 3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 102b



【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

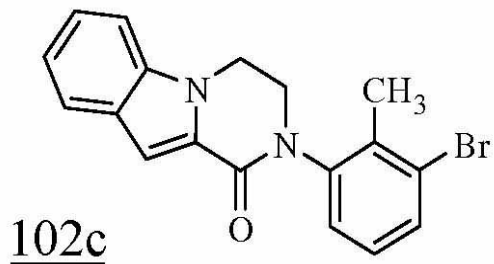
【補正対象項目名】0261

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0261】

実施例102c 2-(3-プロモ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 102c



【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

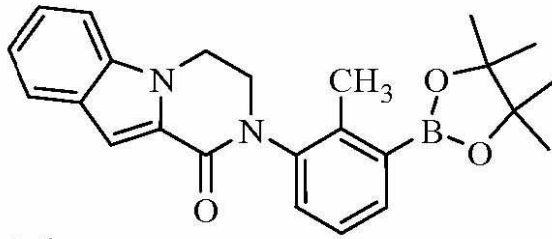
【補正対象項目名】0263

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0263】

実施例102d 2-(2-メチル-3-(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)-3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 102d

102d

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

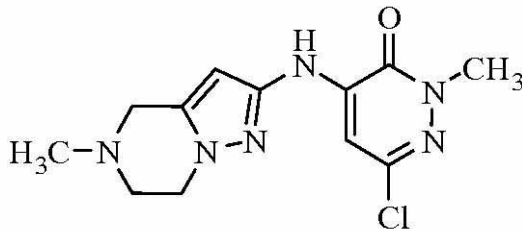
【補正対象項目名】0 2 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 8】

実施例103f 6-クロロ-2-メチル-4-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン 103f

103f

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

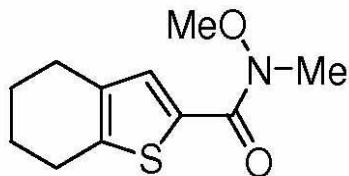
【補正対象項目名】0 2 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 2】

実施例104a N-メトキシ-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 104a

104a

【手続補正 2 7】

【補正対象書類名】明細書

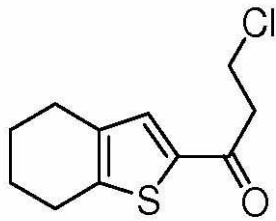
【補正対象項目名】0 2 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 4】

実施例104b 3-クロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン 104b

104b

【手続補正 28】

【補正対象書類名】明細書

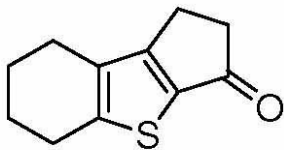
【補正対象項目名】0286

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0286】

実施例104c 5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3(2H)  
-オン 104c

104c

【手続補正 29】

【補正対象書類名】明細書

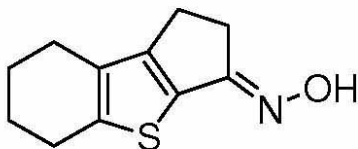
【補正対象項目名】0288

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0288】

実施例104d 5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3(2H)  
-オン オキシム 104d

104d

【手続補正 30】

【補正対象書類名】明細書

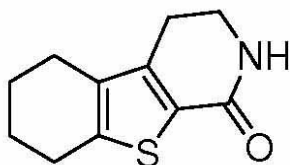
【補正対象項目名】0290

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0290】

実施例104e 3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オン  
104e

104e

【手続補正 3 1】

【補正対象書類名】明細書

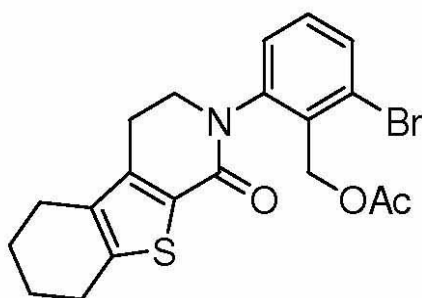
【補正対象項目名】0 2 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 2】

実施例104f 2-プロモ-6-(1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 104f

104f

【手続補正 3 2】

【補正対象書類名】明細書

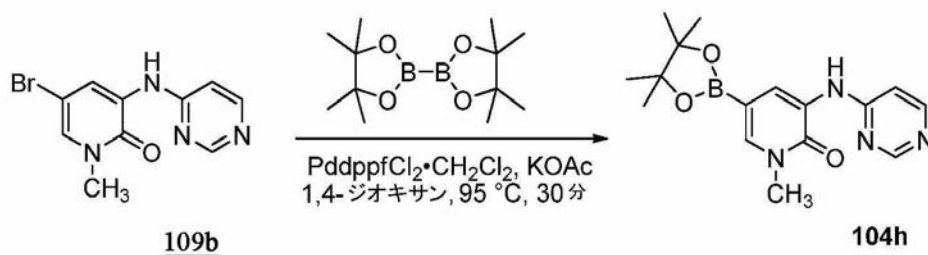
【補正対象項目名】0 2 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 6】

実施例104h 1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 104h



【手続補正 3 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 7】

マグネチックスターラー及び温度調節器を備えた100mLの一口丸底フラスコを窒素ガス

でパージし、5-ブロモ-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 109b (300mg, 1.07mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (534mg, 2.14mmol)、酢酸カリウム (210mg, 2.14mmol) 及び1,4-ジオキサン (10mL) を仕込んだ。得られた懸濁液の中に30分間窒素気流を通した。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)とジクロロメタンとの錯体 (PddppfCl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 39mg, 0.054mmol) を加え、反応物を95 で30分攪拌した。その後、混合物を周辺温度まで冷却し、水 (40mL) 及び酢酸エチル (60mL) の間に分配し、セライト521のプラグに通してろ過した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムを用いて十分に乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、更なる精製をすることなく次の工程で直接的に用いられる未精製の黒色オイル 104h を得た。MS(ESI+) m/z 329.1 (M+H)。

【手続補正 3 4】

【補正対象書類名】明細書

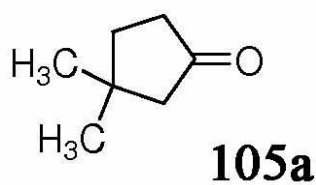
【補正対象項目名】0 3 0 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 0】

実施例 105a      3,3-ジメチルシクロペンタノン      105a



【手続補正 3 5】

【補正対象書類名】明細書

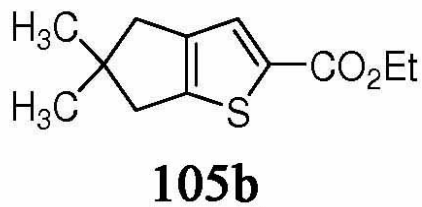
【補正対象項目名】0 3 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 2】

実施例 105b      エチル5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-カルボキシレート      105b



【手続補正 3 6】

【補正対象書類名】明細書

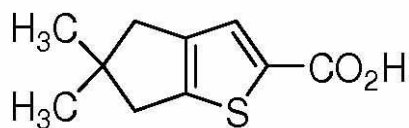
【補正対象項目名】0 3 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 4】

実施例 105c      5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-カルボン酸      105c

**105c**

【手続補正 37】

【補正対象書類名】明細書

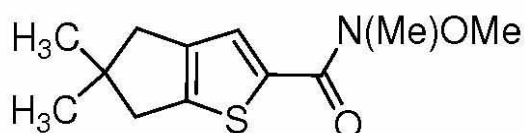
【補正対象項目名】0306

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0306】

実施例105d 5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-カルボン酸 105d

**105d**

【手続補正 38】

【補正対象書類名】明細書

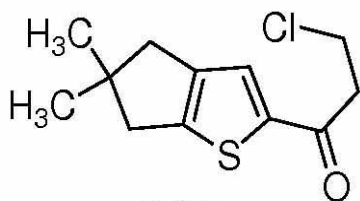
【補正対象項目名】0309

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0309】

実施例105e 3-クロロ-1-(5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン 105e

**105e**

【手続補正 39】

【補正対象書類名】明細書

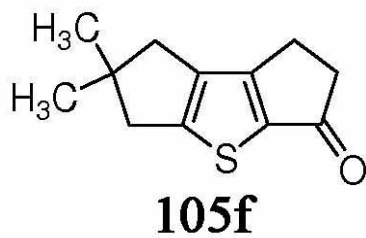
【補正対象項目名】0311

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0311】

実施例105f 6,6-ジメチル-1,2,6,7-テトラヒドロジシクロペンタ[b,d]チオフェン-3(5H)-オン 105f



【手続補正 4 0】

【補正対象書類名】明細書

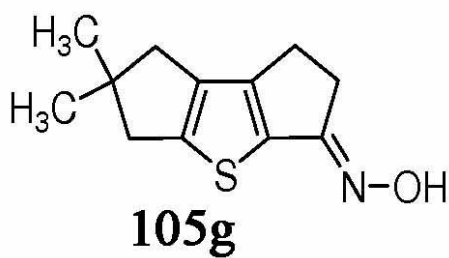
【補正対象項目名】0 3 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 1 3】

実施例105g 6,6-ジメチル-1,2,6,7-テトラヒドロジシクロペンタ[b,d]チオフェン-3(5H)-オン 105g



【手続補正 4 1】

【補正対象書類名】明細書

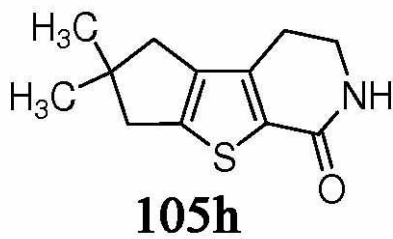
【補正対象項目名】0 3 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 1 5】

実施例105h 6,6-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オン 105h



【手続補正 4 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 0】

実施例107 2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 107

出発物質として255c及び114aを用い、実施例301と同じ方法を用いて、実施例107を調整

し、122mgの白色の固体107を得た。MS(ESI+)m/z581(M+H)。

【手続補正43】

【補正対象書類名】明細書

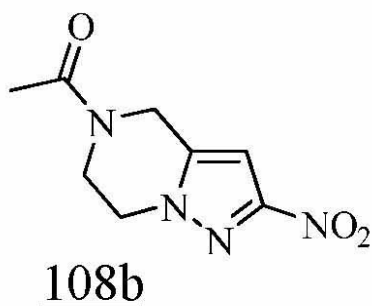
【補正対象項目名】0324

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0324】

実施例108b 1-(2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)エタ  
ノン 108b



【手続補正44】

【補正対象書類名】明細書

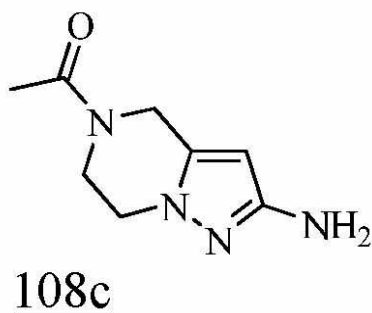
【補正対象項目名】0326

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0326】

実施例108c 1-(2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)エタ  
ノン 108c



【手続補正45】

【補正対象書類名】明細書

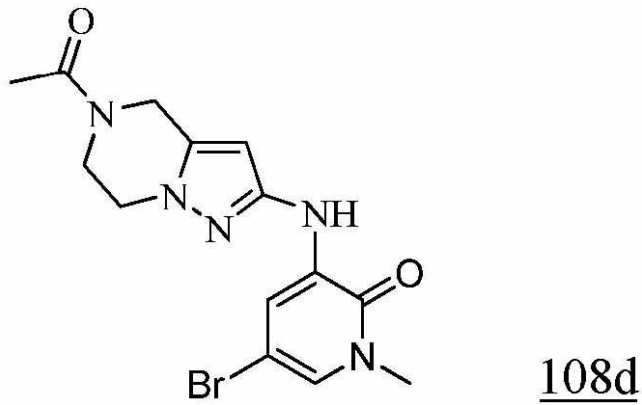
【補正対象項目名】0328

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0328】

実施例108d 3-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル  
アミノ)-5-プロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 108d



【手続補正 4 6】

【補正対象書類名】明細書

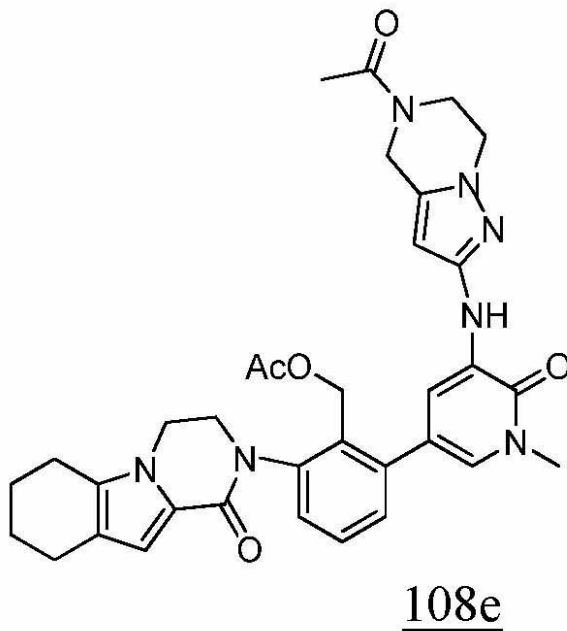
【補正対象項目名】0330

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0330】

実施例108e 2-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 108e



【手続補正 4 7】

【補正対象書類名】明細書

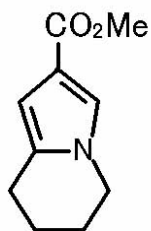
【補正対象項目名】0402

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0402】

実施例118a メチル5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 118a

118a

【手続補正 48】

【補正対象書類名】明細書

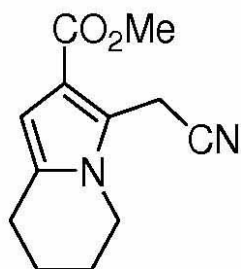
【補正対象項目名】0404

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0404】

実施例118b      メチル 3-(シアノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 118b

118b

【手続補正 49】

【補正対象書類名】明細書

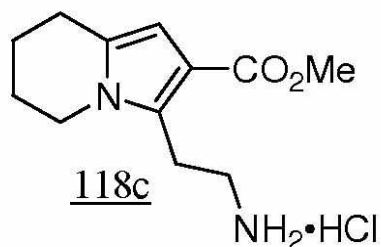
【補正対象項目名】0406

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0406】

実施例118c      メチル 3-(2-アミノエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレートの塩酸塩 118c

118c

【手続補正 50】

【補正対象書類名】明細書

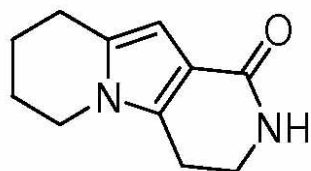
【補正対象項目名】0408

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0408】

実施例118d      3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン 11

118d

【手続補正 5 1】

【補正対象書類名】明細書

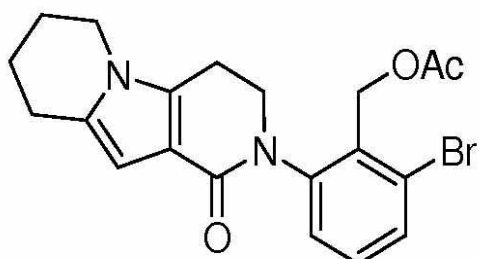
【補正対象項目名】0 4 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 1 0】

実施例118e 2-プロモ-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 118e

118e

【手続補正 5 2】

【補正対象書類名】明細書

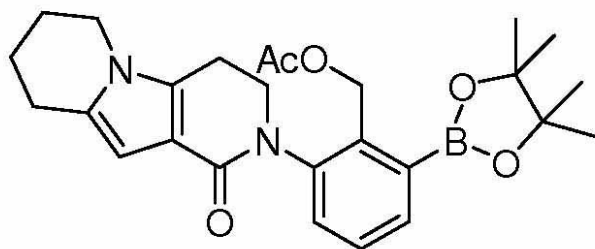
【補正対象項目名】0 4 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 1 2】

実施例118f 2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)-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)ベンジルアセテート 118f

118f

【手続補正 5 3】

【補正対象書類名】明細書

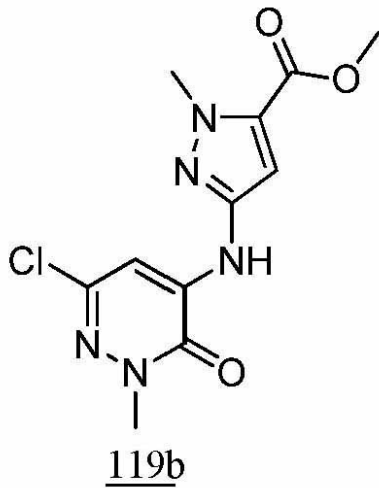
【補正対象項目名】0 4 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 1 7】

実施例119b メチル 3-(6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート 119b



【手続補正 5 4】

【補正対象書類名】明細書

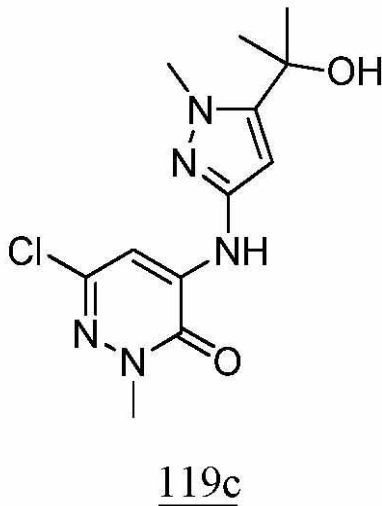
【補正対象項目名】0 4 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 1 9】

実施例119c 6-クロロ-4-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン 119c



【手続補正 5 5】

【補正対象書類名】明細書

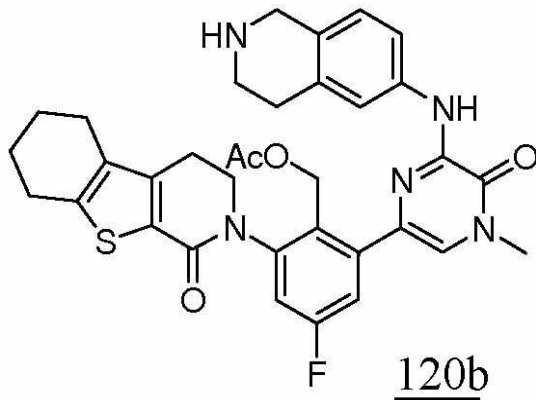
【補正対象項目名】0 4 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 2 6】

実施例120b 4-フルオロ-2-[4-メチル-5-オキソ-6-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピラジン-2-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチル アセテート 120b



【手続補正 5 6】

【補正対象書類名】明細書

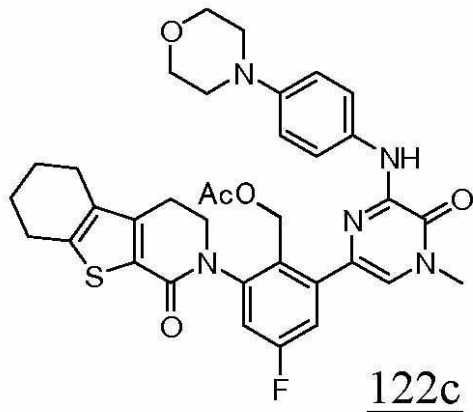
【補正対象項目名】0 4 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 3 5】

実施例122c [4-フルオロ-2-(4-メチル-6-{[4-(モルホリン4-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソピラジン-2-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチル アセテート 122c



【手続補正 5 7】

【補正対象書類名】明細書

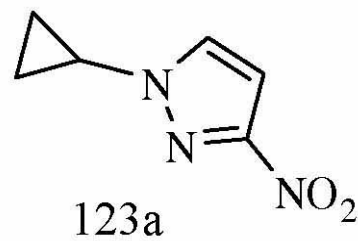
【補正対象項目名】0 4 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 3 9】

実施例123a 1-シクロプロピル-3-ニトロ-1H-ピラゾール 123a



【手続補正 5 8】

【補正対象書類名】明細書

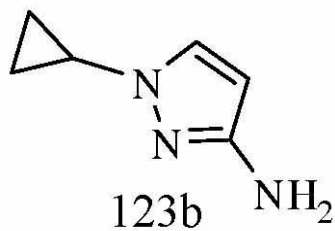
【補正対象項目名】0441

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0441】

実施例123b 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン 123b



【手続補正59】

【補正対象書類名】明細書

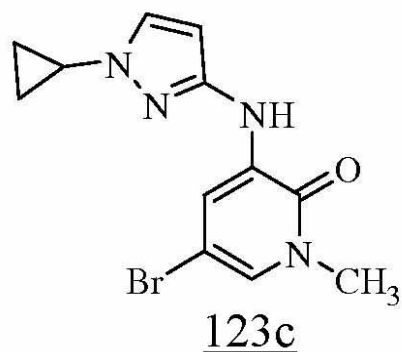
【補正対象項目名】0443

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0443】

実施例123c 5-ブromo-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 123c



【手続補正60】

【補正対象書類名】明細書

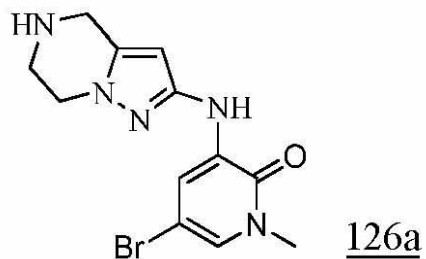
【補正対象項目名】0455

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0455】

実施例126a 5-ブromo-1-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 126a



【手続補正61】

【補正対象書類名】明細書

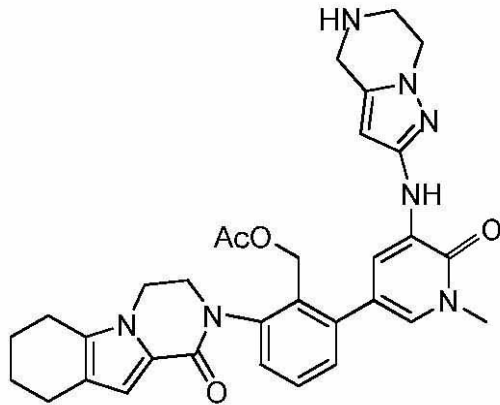
【補正対象項目名】0457

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0457】

実施例126b 2-(1-メチル-6-オキソ-5-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 126b



126b

【手続補正62】

【補正対象書類名】明細書

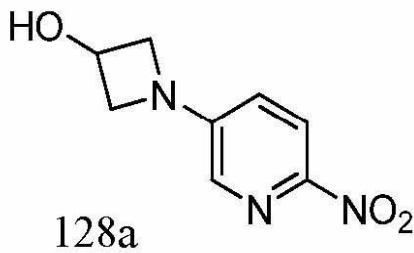
【補正対象項目名】0464

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0464】

実施例128a 1-(6-ニトロピリジン-3-イル)アゼチジン-3-オール 128a



128a

【手続補正63】

【補正対象書類名】明細書

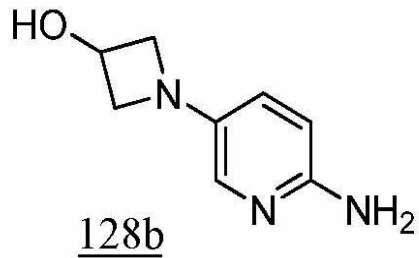
【補正対象項目名】0466

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0466】

実施例128b 1-(6-アミノピリジン-3-イル)アゼチジン-3-オール 128b



【手続補正 6 4】

【補正対象書類名】明細書

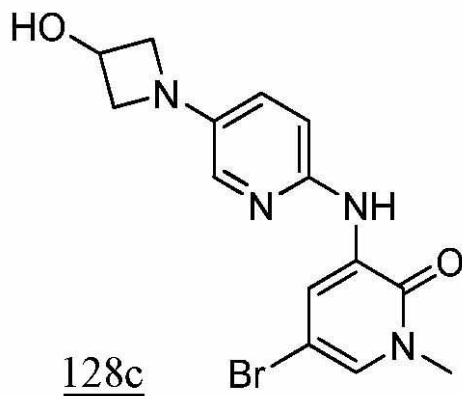
【補正対象項目名】0 4 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 6 8】

実施例 128c 5-プロモ-3-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 128c



【手続補正 6 5】

【補正対象書類名】明細書

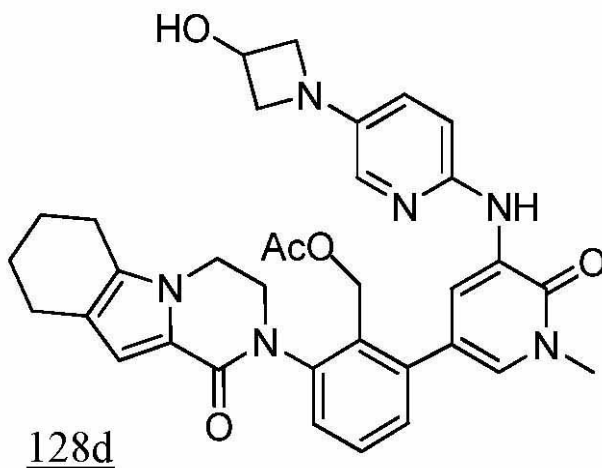
【補正対象項目名】0 4 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 7 0】

実施例 128d 2-(5-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 128d



【手続補正 66】

【補正対象書類名】明細書

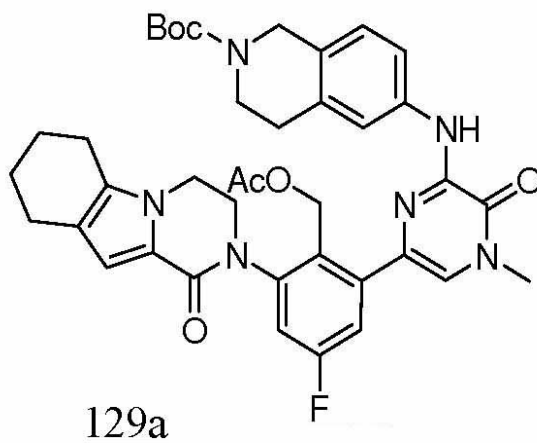
【補正対象項目名】0473

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0473】

実施例129a 第三ブチル-6-(6-(2-(アセトキシメチル)-5-フルオロ-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)フェニル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジニン-2-イルアミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート 129a



【手続補正 67】

【補正対象書類名】明細書

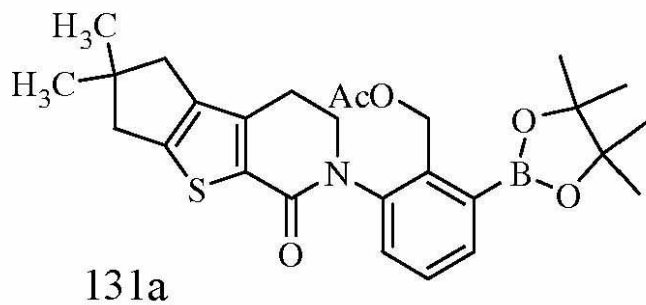
【補正対象項目名】0489

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0489】

実施例131a 2-(6,6-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-イル)-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)ベンジルアセテート 131a



【手続補正 68】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0495

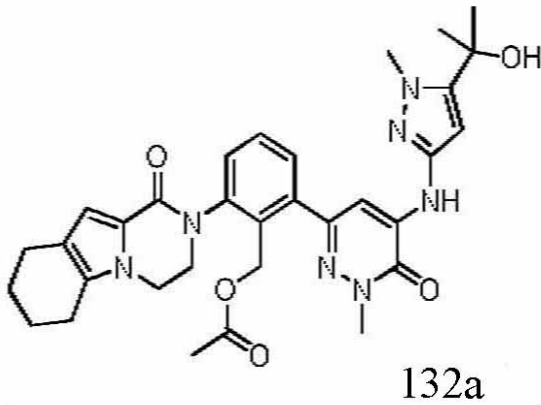
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0495】

実施例132a 2-(2-アセトキシメチル(acetydroxymethyl))-3-(5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒ

ドロピリダジン-3-イル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 132a



【手続補正 69】

【補正対象書類名】明細書

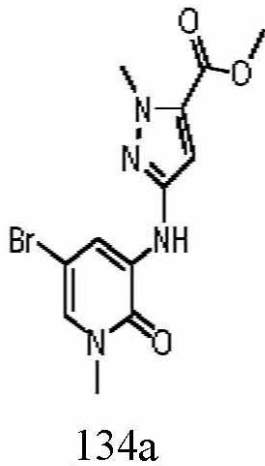
【補正対象項目名】0502

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0502】

実施例134a   メチル 3-(5-ブromo-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート 134a



【手続補正 70】

【補正対象書類名】明細書

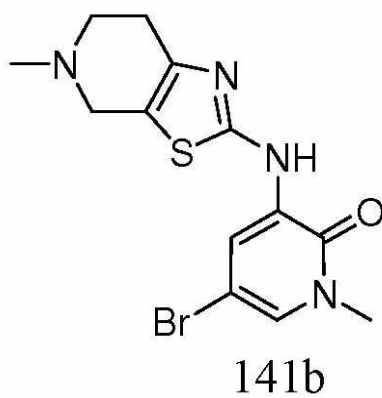
【補正対象項目名】0550

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0550】

実施例141b   5-ブromo-1-メチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 141b



【手続補正 7 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 5 3】

実施例147bに従って、232mgの114a及び178mgの141bを反応させ、黄色の固体141c(240mg, 80%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>613。

実施例148に従って、240mgの141cを白色の固体141(112mg, 50%)に変換した。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>571。

【手続補正 7 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 5 7】

<sup>1</sup>PrOH/THF(1:1, 10mL)中の142b(210mg, 0.38mmol)及びLiOH(372mg, 16mmol)並びに水(3mL)の混合物を、30℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、EtOAcで抽出した(10mL×2)。一緒にした抽出物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCで精製し、142(95mg, 50%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>513。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.21(m, 1H), 6.84(s, 1H), 5.71(s, 1H), 4.58(d, J=11.5, 1H), 4.38(d, J=11.5, 1H), 4.13(m, 3H), 3.94(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.64(s, 3H), 2.57(m, 4H), 2.21(s, 3H), 1.78(m, 4H)。

【手続補正 7 3】

【補正対象書類名】明細書

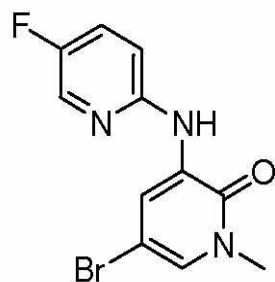
【補正対象項目名】0 5 9 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 9 1】

実施例148a 5-プロモ-3-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 148a

148a

【手続補正 7 4】

【補正対象書類名】明細書

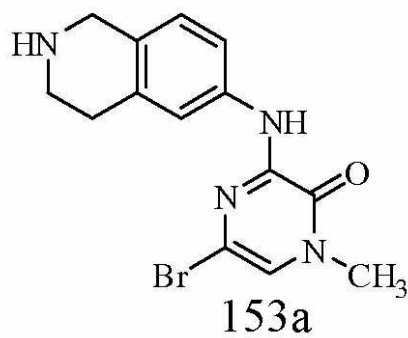
【補正対象項目名】0 6 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 2 0】

実施例153a 5-プロモ-1-メチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン 153a

153a

【手続補正 7 5】

【補正対象書類名】明細書

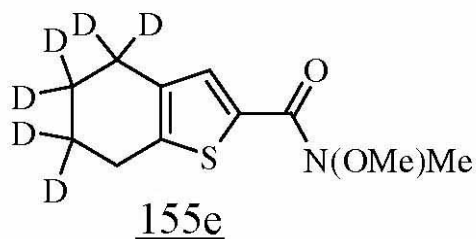
【補正対象項目名】0 6 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 3 2】

実施例155e 4,4,5,5,6,6-ヘキサジユウテロ-N-メトキシ-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 155e

155e

【手続補正 7 6】

【補正対象書類名】明細書

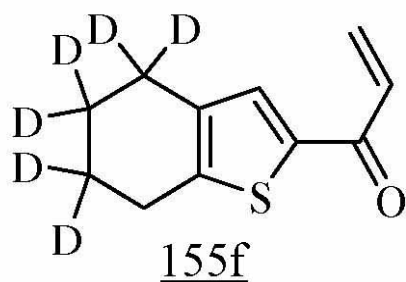
【補正対象項目名】0 6 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 3 4】

実施例155f 1-(4,4,5,5,6,6-ヘキサジユウテロ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チ  
 オフェン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン 155f



【手続補正77】

【補正対象書類名】明細書

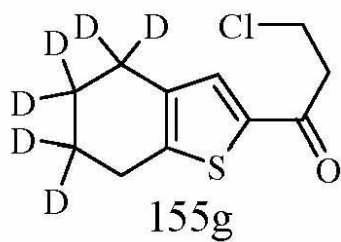
【補正対象項目名】0636

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0636】

実施例155g 3-クロロ-1-(4,4,5,5,6,6-ヘキサジユウテロ-4,5,6,7-テトラヒドロベ  
 ンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン 155g



【手続補正78】

【補正対象書類名】明細書

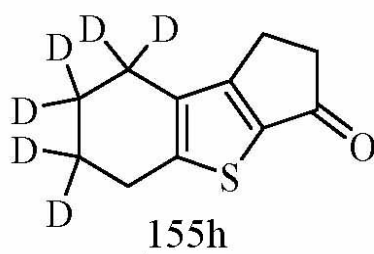
【補正対象項目名】0638

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0638】

実施例155h 6,6,7,7,8,8-ヘキサジユウテロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シ  
 クロペンタ[d]チオフェン-3(2H)-オン 155h



【手続補正79】

【補正対象書類名】明細書

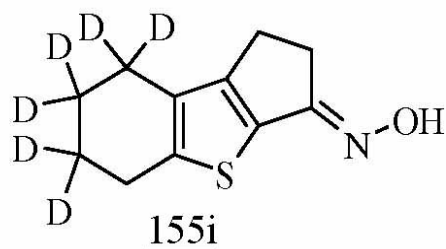
【補正対象項目名】0640

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0640】

実施例155i 6,6,7,7,8,8-ヘキサジユウテロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シ  
 クロペンタ[d]チオフェン-3(2H)-オン オキシム 155i



【手続補正 8 0】

【補正対象書類名】明細書

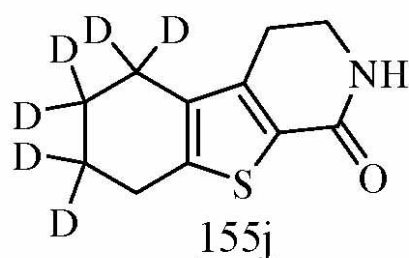
【補正対象項目名】0 6 4 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 4 2】

実施例155j 5,5,6,6,7,7-ヘキサジュウテロ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オン 155j



【手続補正 8 1】

【補正対象書類名】明細書

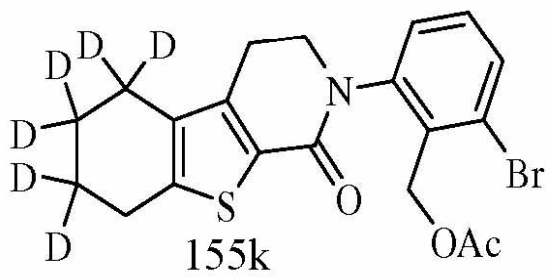
【補正対象項目名】0 6 4 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 4 4】

実施例155k 2-ブromo-6-(5,5,6,6,7,7-ヘキサジュウテロ-1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 155k



【手続補正 8 2】

【補正対象書類名】明細書

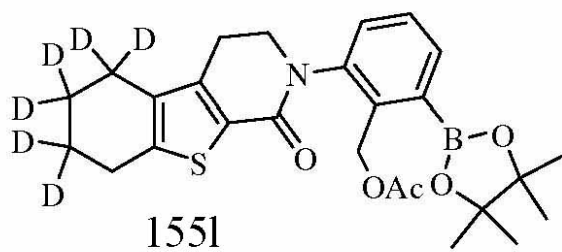
【補正対象項目名】0 6 4 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 4 6】

実施例155l 2-(5,5,6,6,7,7-ヘキサジュウテロ-1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)-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)ベンジルアセテート 155l



【手続補正 8 3】

【補正対象書類名】明細書

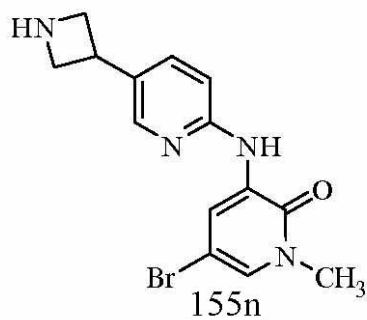
【補正対象項目名】0 6 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 5 0】

実施例155n 3-(5-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-プロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 155n



【手続補正 8 4】

【補正対象書類名】明細書

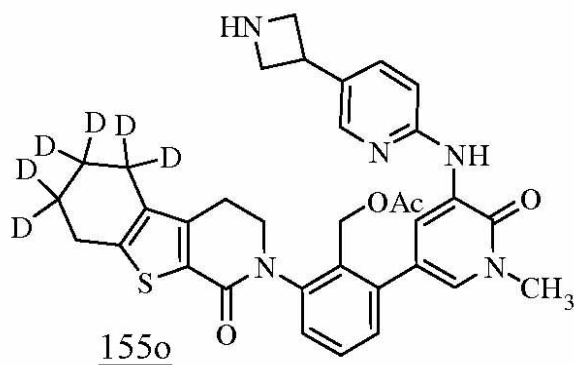
【補正対象項目名】0 6 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 5 2】

実施例155o 2-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(5,5,6,6,7,7-ヘキサジュウテロ-1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 155o



【手続補正 8 5】

【補正対象書類名】明細書

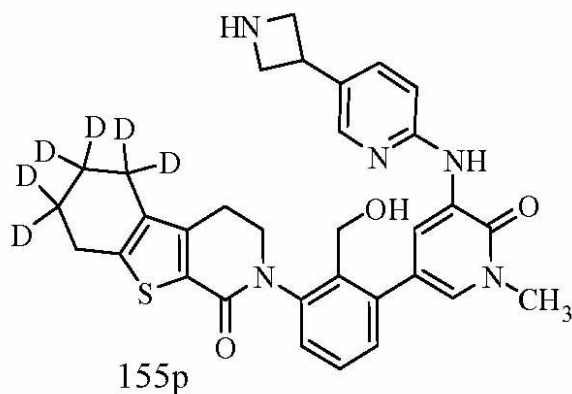
【補正対象項目名】0 6 5 4

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【0654】

実施例155p 2-(3-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5,5,6,6,7,7-ヘキサジュウテロ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オン 155p



## 【手続補正86】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0667

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0667】

実施例157a 5-ブromo-3-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 157a



## 【手続補正87】

【補正対象書類名】明細書

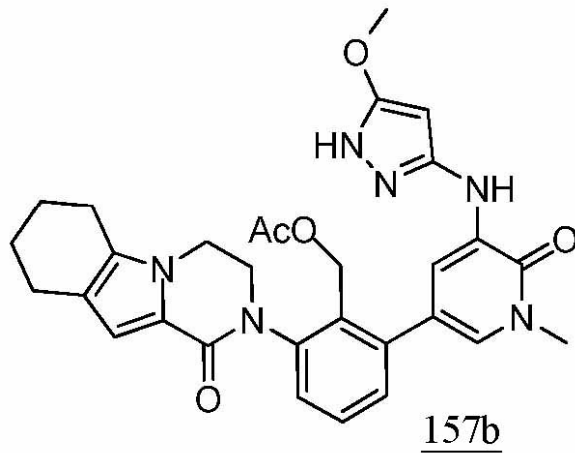
【補正対象項目名】0669

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0669】

実施例157b 2-(5-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 157b



【手続補正 8 8】

【補正対象書類名】明細書

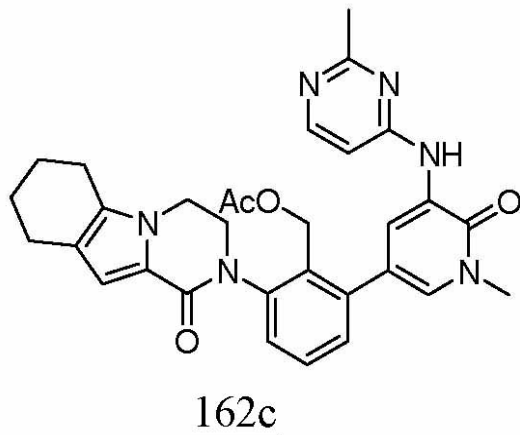
【補正対象項目名】0707

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0707】

実施例162c 2-(1-メチル-5-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 162c



【手続補正 8 9】

【補正対象書類名】明細書

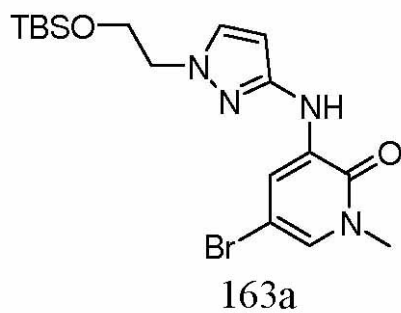
【補正対象項目名】0710

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0710】

実施例163a 5-プロモ-3-(1-(2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 163a



【手続補正 9 0】

【補正対象書類名】明細書

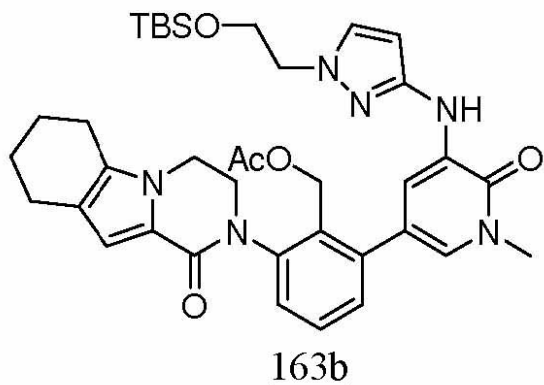
【補正対象項目名】0712

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0712】

実施例163b 2-(5-(1-(2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-イル)ベンジルアセテート 163b



【手続補正 9 1】

【補正対象書類名】明細書

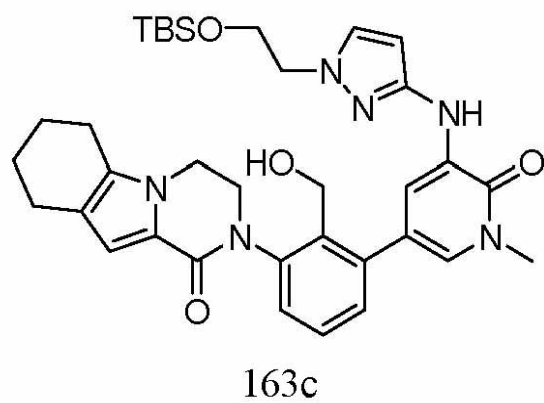
【補正対象項目名】0714

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0714】

実施例163c 2-(3-(5-(1-(2-(第三ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)- 163c



【手続補正 9 2】

【補正対象書類名】明細書

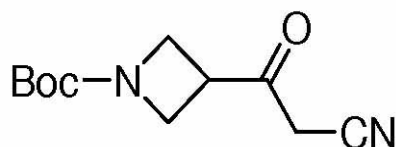
【補正対象項目名】0718

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0718】

実施例164b 第三ブチル 3-(2-シアノアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート 164b



164b

【手続補正 9 3】

【補正対象書類名】明細書

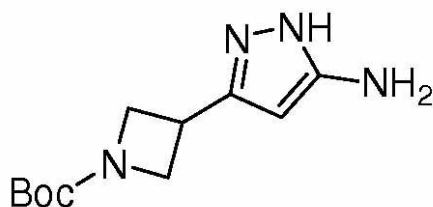
【補正対象項目名】0720

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0720】

実施例164c 第三ブチル 3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 164c



164c

【手続補正 9 4】

【補正対象書類名】明細書

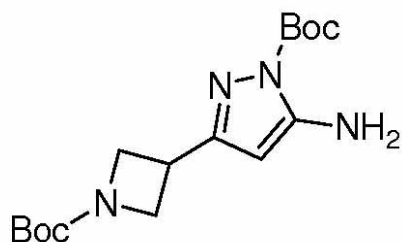
【補正対象項目名】0722

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0722】

実施例164d 第三ブチル 5-アミノ-3-(1-(第三ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート 164d



164d

実施例136cに従って、164cを収率26%で164dに変換した。

【手続補正 9 5】

【補正対象書類名】明細書

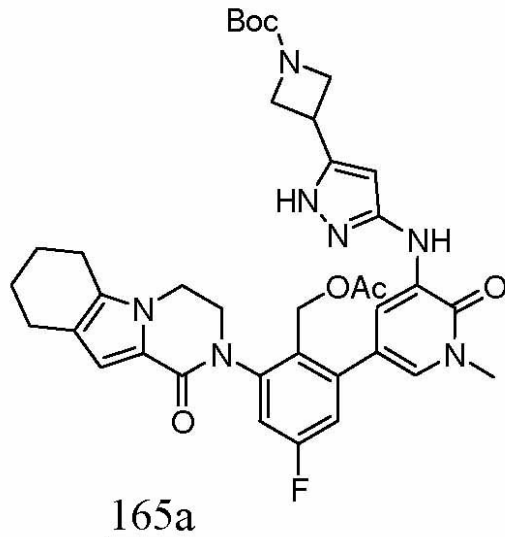
【補正対象項目名】0729

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0729】

実施例165a 第三ブチル 3-(3-(5-(2-(アセトキシメチル)-5-フルオロ-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)フェニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 165a



【手続補正 9 6】

【補正対象書類名】明細書

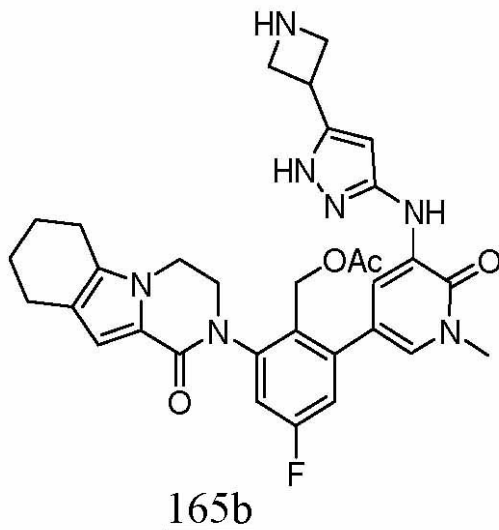
【補正対象項目名】0731

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0731】

実施例165b 2-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-フルオロ-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 165b



【手続補正 9 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0732

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0732】

実施例164gに従って、165aを未精製の165bに変換した。それを、更なる精製なく次の工程でそのまま用いた。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>600。

実施例164に従って、165bを、40%で165に変換(2工程)した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>558。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) 7.78(s, 1H), 7.28(d, J=1.5, 1H), 7.22(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.50(m, 2H), 4.14(m, 1H), 4.00(m, 3H), 3.90(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.09(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.60(m, 2H), 1.88(m, 4H)。

【手続補正98】

【補正対象書類名】明細書

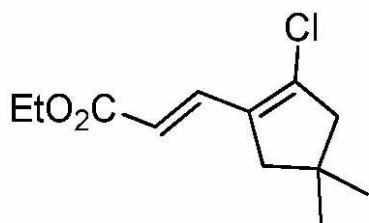
【補正対象項目名】0738

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0738】

実施例167a (E)-エチル 3-(2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)アクリレート 167a



167a

【手続補正99】

【補正対象書類名】明細書

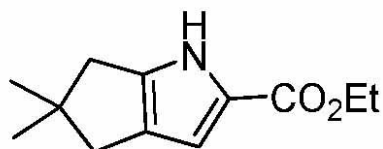
【補正対象項目名】0740

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0740】

実施例167b エチル 5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート 167b



167b

【手続補正100】

【補正対象書類名】明細書

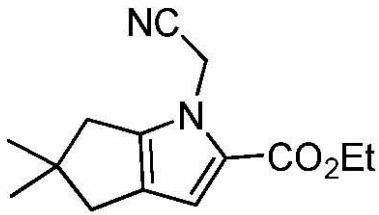
【補正対象項目名】0742

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 7 4 2 】

実施例167c エチル 1-(シアノメチル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロ  
ペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート 167c

167c

【 手 続 補 正 1 0 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

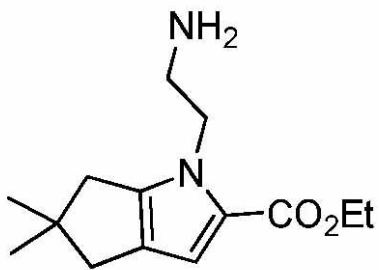
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 7 4 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 7 4 4 】

実施例167d エチル 1-(2-アミノエチル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシク  
ロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート ハイドロクロライド 167d

167d

【 手 続 補 正 1 0 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

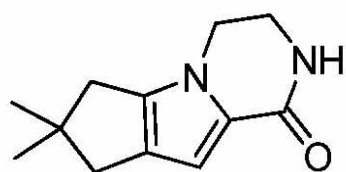
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 7 4 6

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 7 4 6 】

実施例167e 4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエ  
ン-9-オン 167e

167e

【 手 続 補 正 1 0 3 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

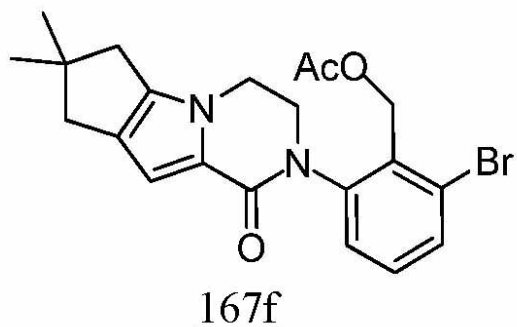
【補正対象項目名】 0748

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0748】

実施例167f 2-プロモ-6-(9-オキソ-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリクロロ[6.4.0.0<sup>2</sup><sub>6</sub>]  
ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル)ベンジルアセテート 167f



【手続補正104】

【補正対象書類名】 明細書

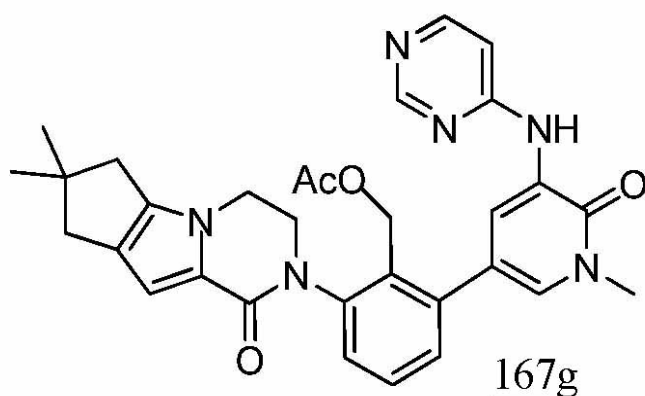
【補正対象項目名】 0750

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0750】

実施例167g 10-[2-(アセトキシメチル)-3-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリクロロ[6.4.0.0<sup>2</sup><sub>6</sub>]  
ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 167g



【手続補正105】

【補正対象書類名】 明細書

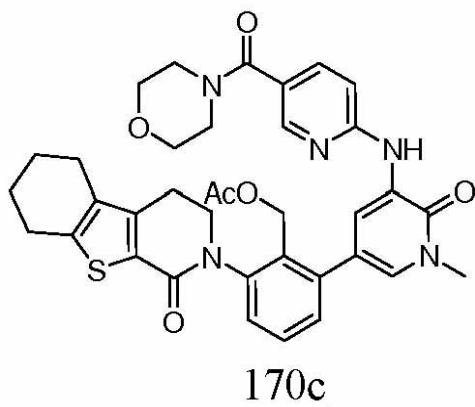
【補正対象項目名】 0770

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0770】

実施例170c {2-[1-メチル-5-({5-[(モルホリン4-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリクロロ[7.4.0.0<sup>2</sup><sub>7</sub>]  
トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチルアセテート 170c



【手続補正106】

【補正対象書類名】明細書

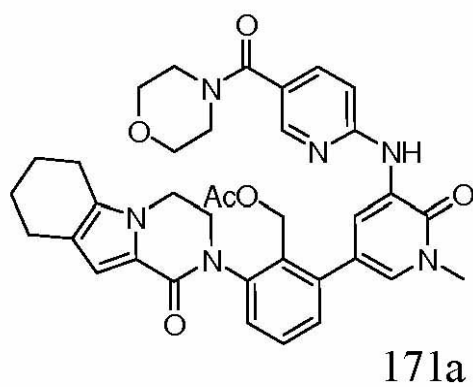
【補正対象項目名】0773

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0773】

実施例171a 2-(1-メチル-5-(5-(モルホリン4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 171a



【手続補正107】

【補正対象書類名】明細書

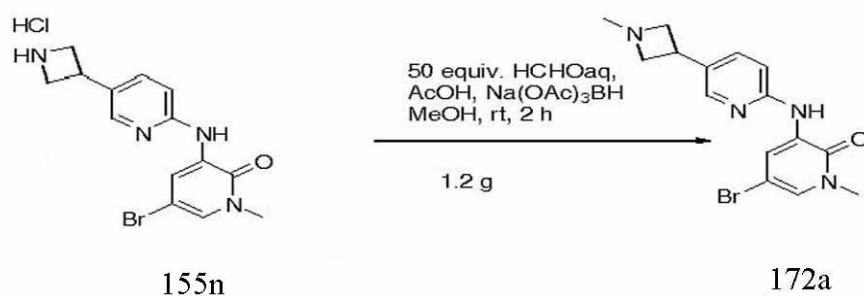
【補正対象項目名】0776

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0776】

実施例172a 5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 172a



【手続補正 108】

【補正対象書類名】明細書

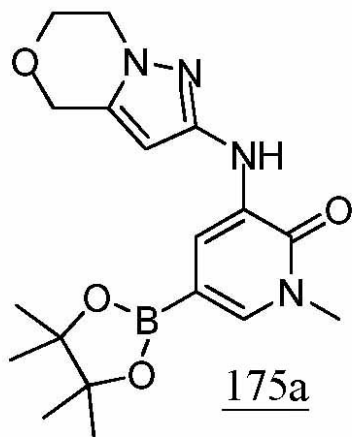
【補正対象項目名】0788

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0788】

実施例175a 3-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 175a



【手続補正 109】

【補正対象書類名】明細書

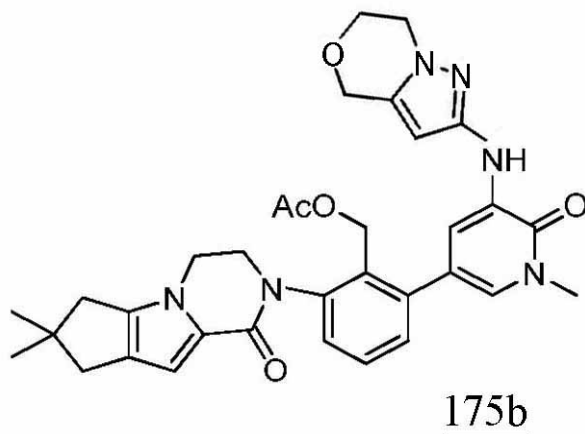
【補正対象項目名】0790

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0790】

実施例175b 10-[2-(アセトキシメチル)-3-(1-メチル-6-オキソ-5-{4H,6H,7H-ピラゾロ[3,2-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ}-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 175b



【手続補正 110】

【補正対象書類名】明細書

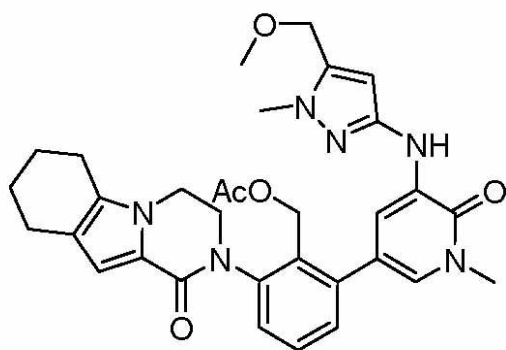
【補正対象項目名】0800

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 8 0 0 】

実施例176d 2-(5-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 176d



176d

## 【 手 続 補 正 1 1 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

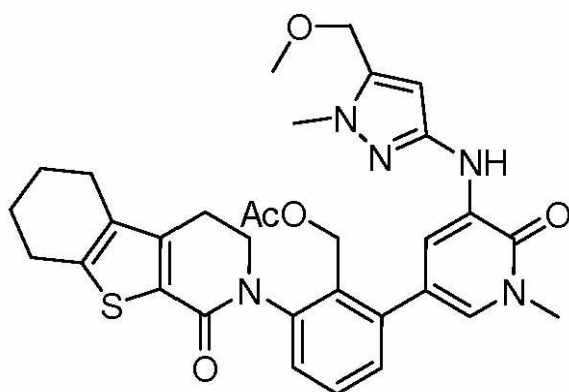
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 8 0 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 8 0 4 】

実施例177a [2-(5-{[5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチルアセテート(177a)



177a

## 【 手 続 補 正 1 1 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

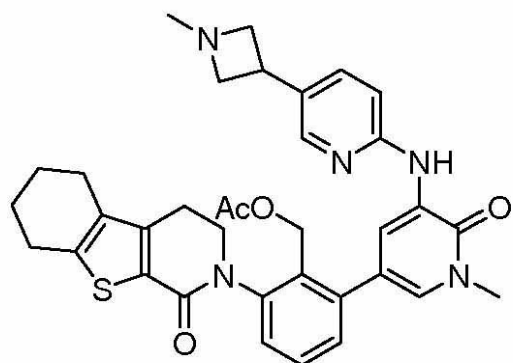
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 8 1 1

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 8 1 1 】

実施例179a [2-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチルアセテート 179a



179a

【手続補正 1 1 3】

【補正対象書類名】明細書

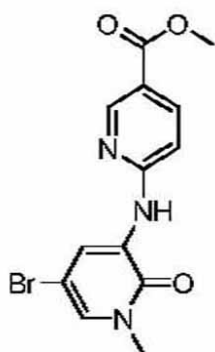
【補正対象項目名】0 8 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 4 5】

実施例186a      メチル-6-(5-プロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ニコチネート 186a



186a

【手続補正 1 1 4】

【補正対象書類名】明細書

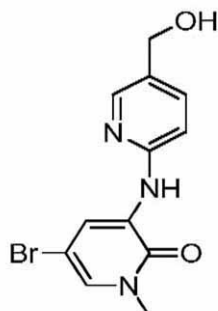
【補正対象項目名】0 8 4 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 4 7】

実施例186b      5-プロモ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(186b)



186b

【手続補正 1 1 5】

【補正対象書類名】明細書

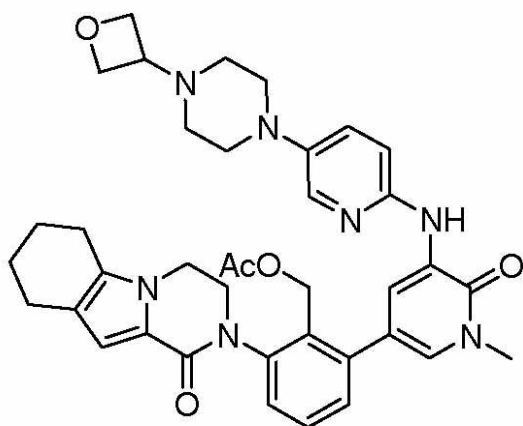
【補正対象項目名】0 8 7 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 7 2】

実施例188f 2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2[1H]-イル)ベンジルアセテート 188f



188f

【手続補正 1 1 6】

【補正対象書類名】明細書

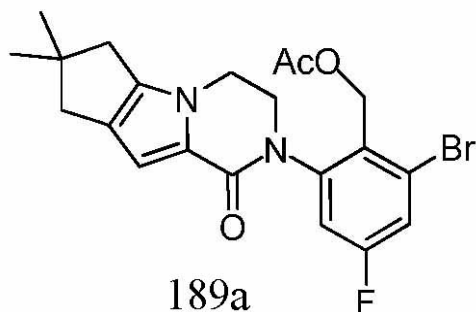
【補正対象項目名】0 8 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 7 6】

実施例189a 2-ブromo-4-フルオロ-6-(9-オキソ-4,4-ジメチル-1,10ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル)ベンジルアセテート 189a



189a

【手続補正 1 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 8 7 8

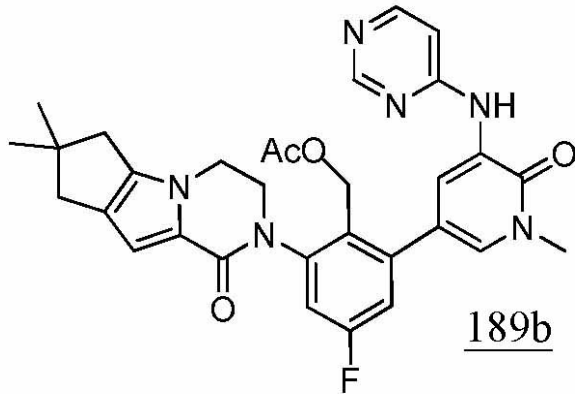
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 7 8】

実施例189b 10-[5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)-3-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジ

アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 189b



【手続補正 1 1 8】

【補正対象書類名】明細書

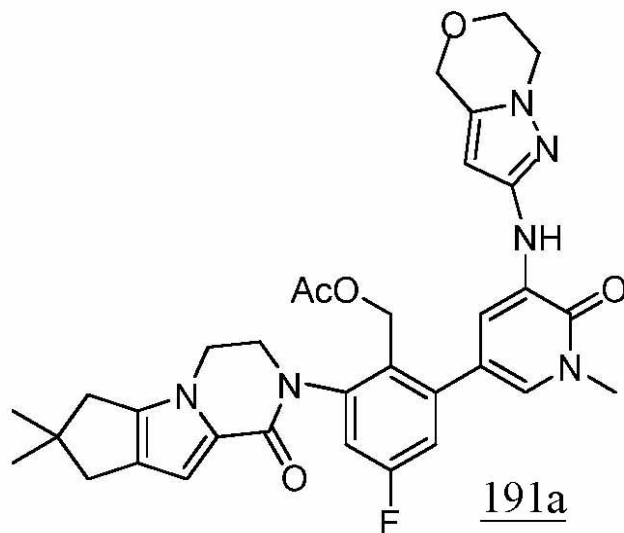
【補正対象項目名】0 8 8 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 8 8】

実施例191a 10-[3-(5-{[5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 191a



【手続補正 1 1 9】

【補正対象書類名】明細書

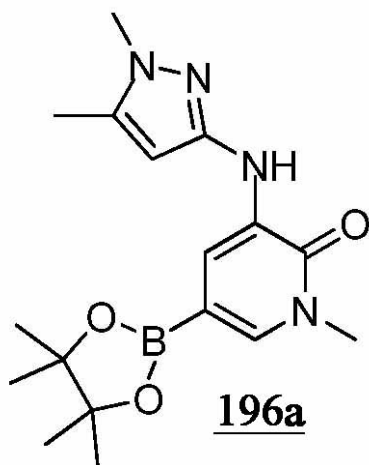
【補正対象項目名】0 8 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 8 9 6】

実施例196a 3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 196a



【手続補正120】

【補正対象書類名】明細書

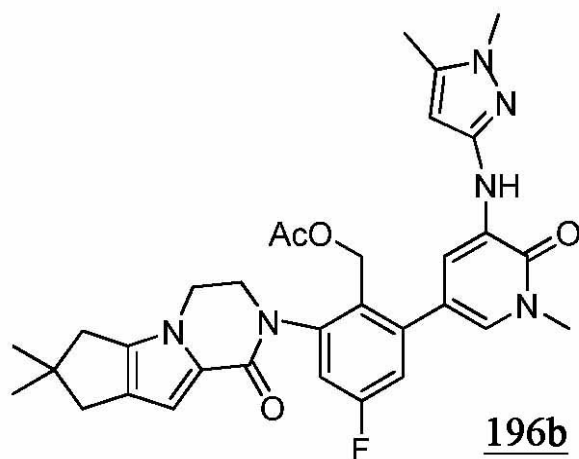
【補正対象項目名】0898

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0898】

実施例196b 10-(3-{5-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)フェニル)-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン(196b)



【手続補正121】

【補正対象書類名】明細書

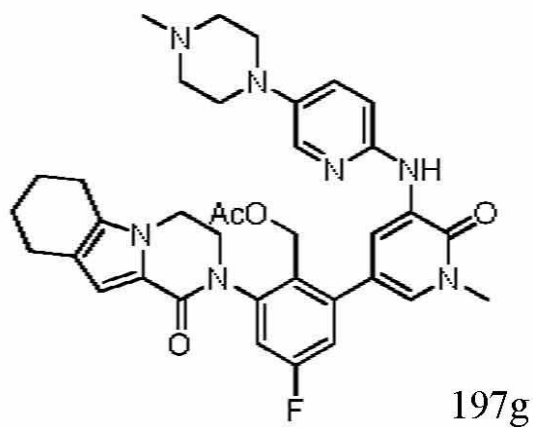
【補正対象項目名】0912

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0912】

実施例197g 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート(197g)



【手続補正 1 2 2】

【補正対象書類名】明細書

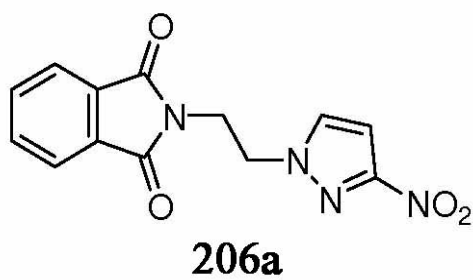
【補正対象項目名】0 9 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 9 7 4】

実施例 206a      2-(2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン 206a



【手続補正 1 2 3】

【補正対象書類名】明細書

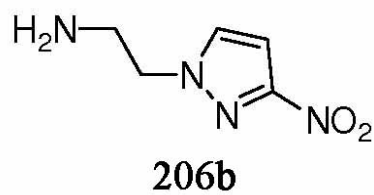
【補正対象項目名】0 9 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 9 7 6】

実施例 206b      2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン 206b



【手続補正 1 2 4】

【補正対象書類名】明細書

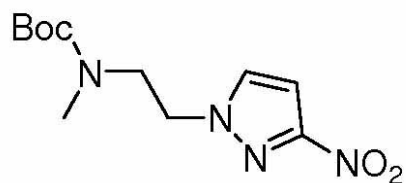
【補正対象項目名】0 9 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 9 8 0 】

実施例206d      メチル(2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバミン酸第3ブチル 206d

**206d**

【 手 続 補 正 1 2 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

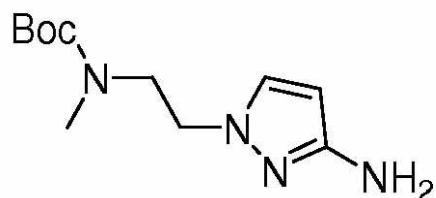
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 9 8 2

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 9 8 2 】

実施例206e      2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸第3ブチル 206e

**206e**

【 手 続 補 正 1 2 6 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

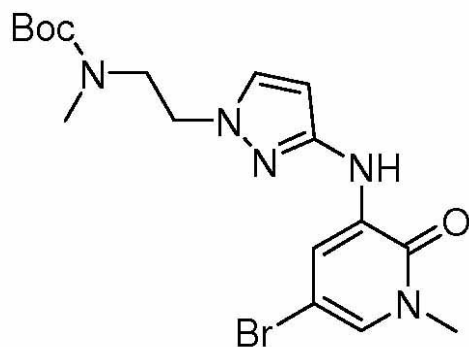
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 9 8 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 9 8 4 】

実施例206f      2-(3-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸第3ブチル 206f

**206f**

【 手 続 補 正 1 2 7 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

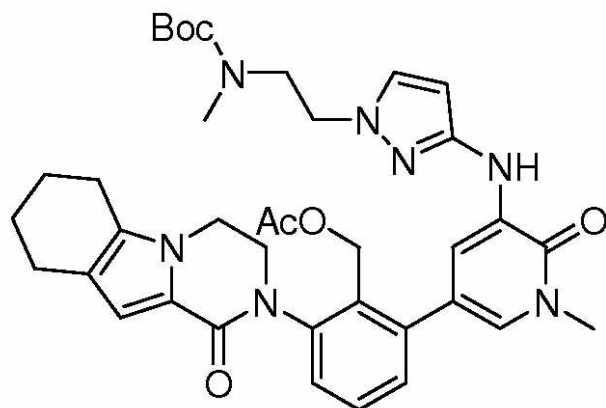
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 9 8 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0986】

実施例206g 2-(5-(1-(2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 206g



**206g**

【手続補正128】

【補正対象書類名】明細書

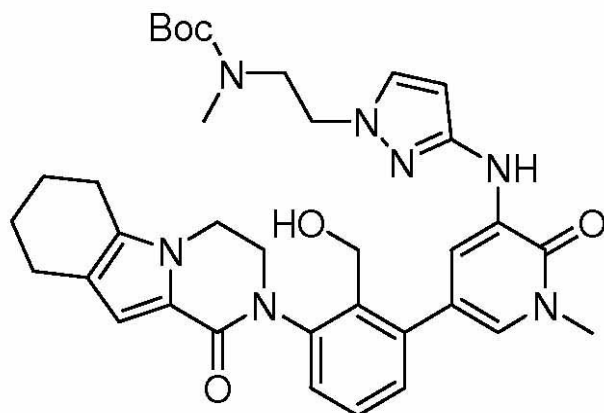
【補正対象項目名】0988

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0988】

実施例206h 2-(3-(5-(2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)フェニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸第3ブチル 206h



**206h**

【手続補正129】

【補正対象書類名】明細書

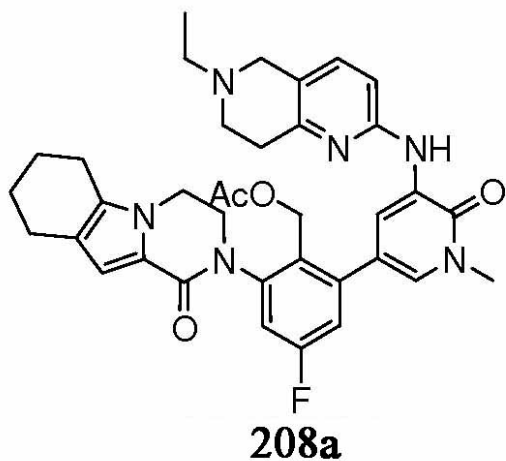
【補正対象項目名】1002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1002】

実施例208a 2-(5-(6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-フルオロ-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 208a



【手続補正130】

【補正対象書類名】明細書

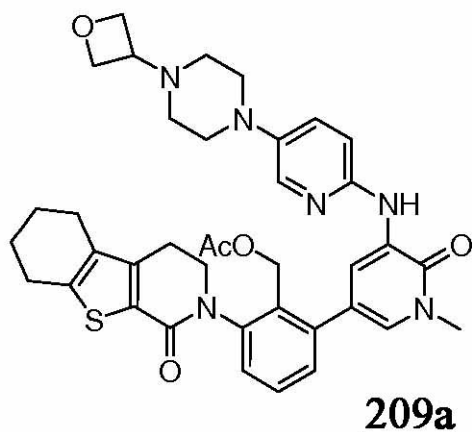
【補正対象項目名】1006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1006】

実施例209a {2-[1-メチル-5-({5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソピリジン-3-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチルアセテート 209a



【手続補正131】

【補正対象書類名】明細書

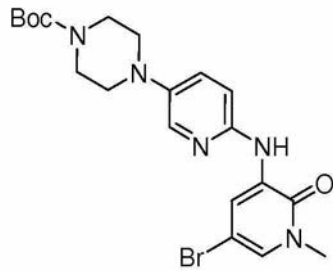
【補正対象項目名】1010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1010】

実施例210a 5-ブromo-1-メチル-3-[5-(4-第三-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン] 210a

**210a**

【手続補正 1 3 2】

【補正対象書類名】明細書

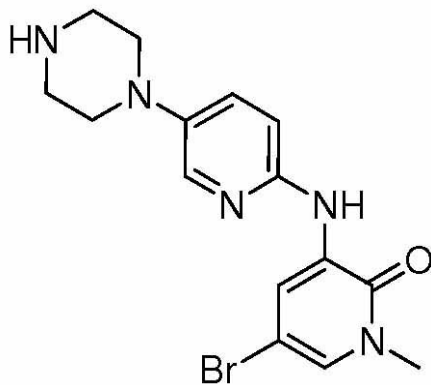
【補正対象項目名】1 0 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 1 5】

実施例210b 5-プロモ-1-メチル-3-[5-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン 210b

**210b**

【手続補正 1 3 3】

【補正対象書類名】明細書

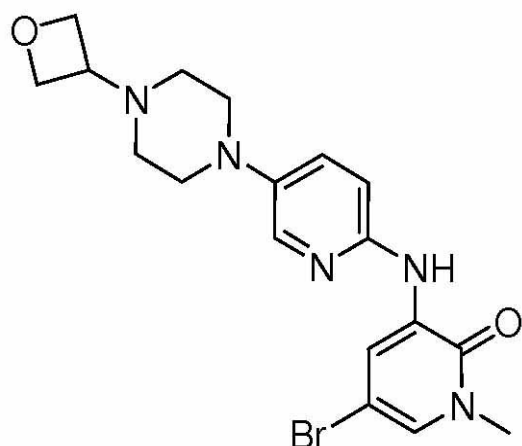
【補正対象項目名】1 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 1 7】

実施例210c 5-プロモ-1-メチル-3-[5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン 210c

**210c**

【手続補正 1 3 4】

【補正対象書類名】明細書

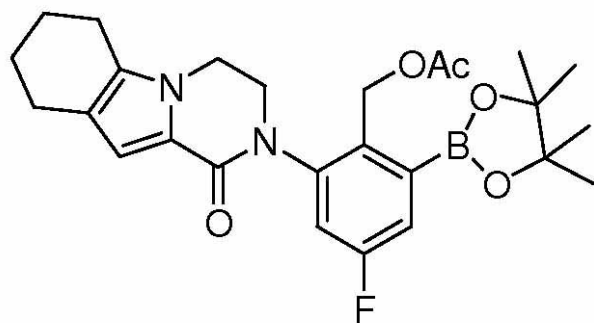
【補正対象項目名】1 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 1 9】

実施例210d 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)-4-フルオロ-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 210d

**210d**

【手続補正 1 3 5】

【補正対象書類名】明細書

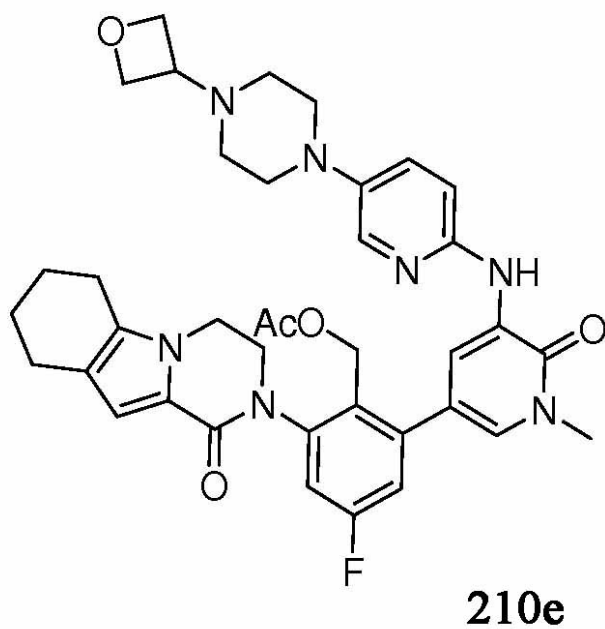
【補正対象項目名】1 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 2 1】

実施例210e 5-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 210e



【手続補正 1 3 6】

【補正対象書類名】明細書

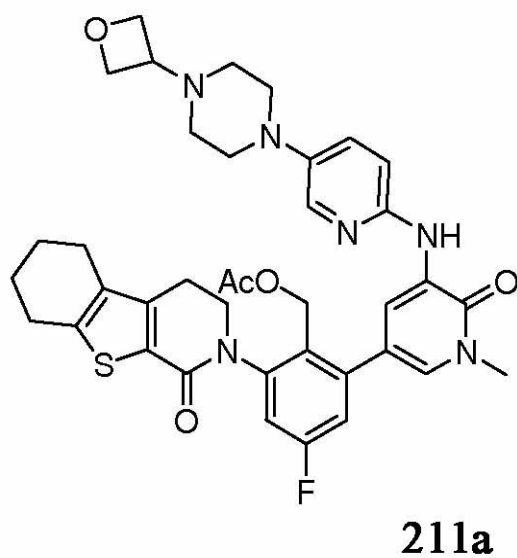
【補正対象項目名】1 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 2 5】

実施例211a {4-フルオロ-2-〔1-メチル-5-〔〔5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル〕アミノ〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル〕-6-〔6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル〕フェニル〕メチルアセテート 211a



実施例148hの手法に従い、400mgの(4-フルオロ-2-〔6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル〕-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)フェニル)メチルアセテート212b、及び、336mgの5-プロモ-1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン210cを反応させ、黄色の固体211a(319mg、56%)を得た。LCMS：(M+H)<sup>+</sup> 713。

【手続補正 1 3 7】

【補正対象書類名】明細書

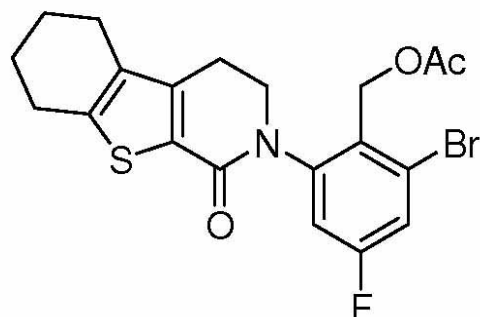
【補正対象項目名】1028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1028】

実施例212a 2-プロモ-4-フルオロ-6-(1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 212a



**212a**

【手続補正138】

【補正対象書類名】明細書

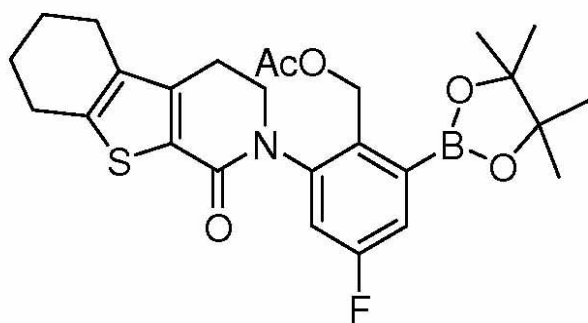
【補正対象項目名】1030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1030】

実施例212b 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)-4-フルオロ-6-(1-オキソ-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 212b



**212b**

【手続補正139】

【補正対象書類名】明細書

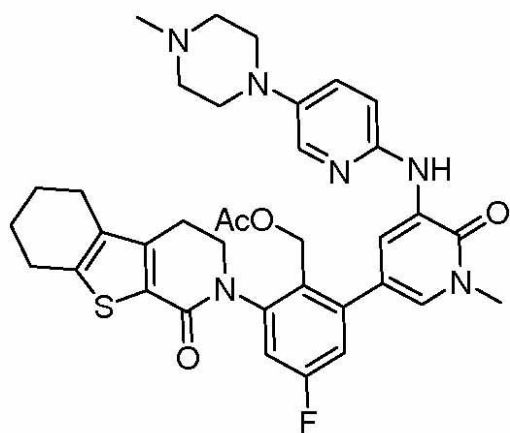
【補正対象項目名】1032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1032】

実施例212c [4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(-ジエン-5-イル)フェニル]メチルアセテート 212c

**212c**

【手続補正140】

【補正対象書類名】明細書

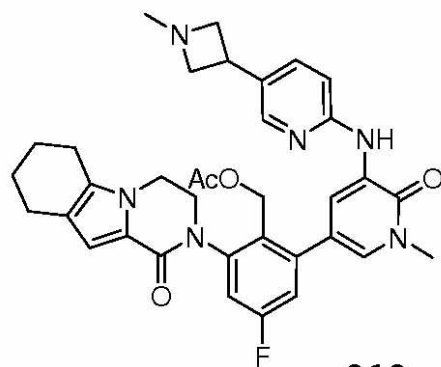
【補正対象項目名】1036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1036】

実施例213a 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 213a

**213a**

【手続補正141】

【補正対象書類名】明細書

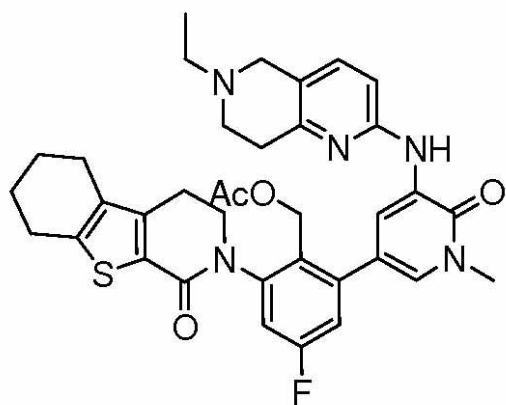
【補正対象項目名】1064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1064】

実施例218a (2-{5-[(6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-4-フルオロ-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル)メチルアセテート 218a

**218a**

【手続補正 1 4 2】

【補正対象書類名】明細書

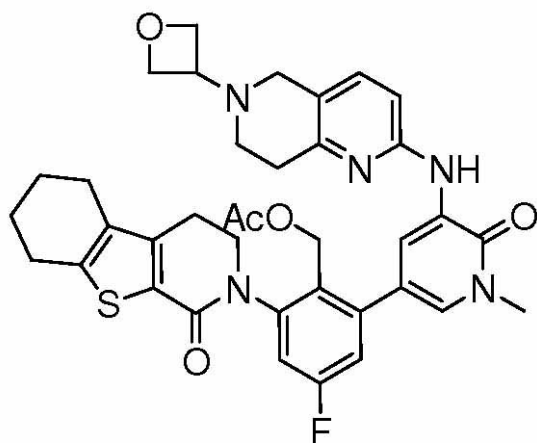
【補正対象項目名】1 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 7 0】

実施例219b [4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{[6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチルアセテート 219b

**219b**

【手続補正 1 4 3】

【補正対象書類名】明細書

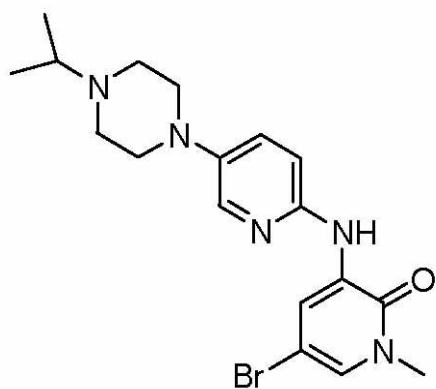
【補正対象項目名】1 0 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 0 7 4】

実施例220a 5-プロモ-3-(5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 220a

**220a**

【手続補正 144】

【補正対象書類名】明細書

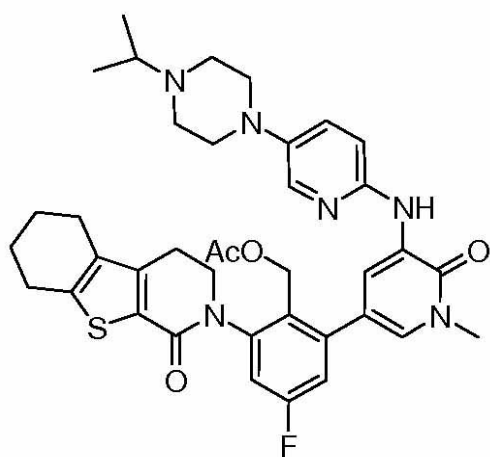
【補正対象項目名】1076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1076】

実施例220b {4-フルオロ-2-[1-メチル-6-オキソ-5-({5-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]}トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチルアセテート 220b

**220b**

【手続補正 145】

【補正対象書類名】明細書

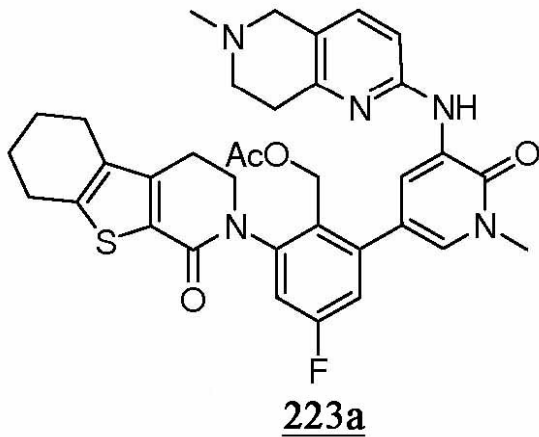
【補正対象項目名】1094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1094】

実施例223a (4-フルオロ-2-{1-メチル-5-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]}-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル)メチルアセテート 223a



【手続補正 1 4 6】

【補正対象書類名】明細書

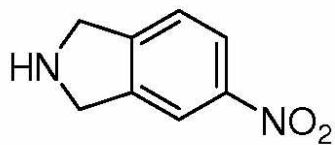
【補正対象項目名】1 1 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 1 9】

実施例 231a      5-ニトロイソインドリン      231a



**231a**

【手続補正 1 4 7】

【補正対象書類名】明細書

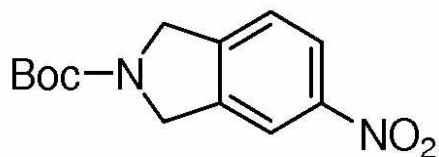
【補正対象項目名】1 1 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 2 1】

実施例 231b      5-ニトロイソインドリン2-カルボン酸第3ブチル      231b



**231b**

【手続補正 1 4 8】

【補正対象書類名】明細書

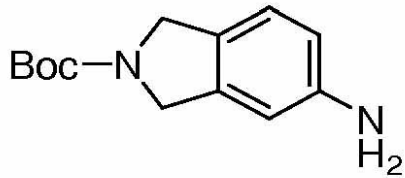
【補正対象項目名】1 1 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 2 3】

実施例 231c      5-アミノイソインドリン-2-カルボン酸第3ブチル      231c

**231c**

【手続補正 1 4 9】

【補正対象書類名】明細書

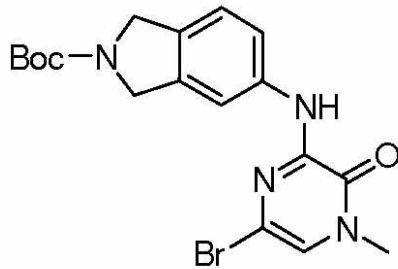
【補正対象項目名】1 1 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 2 5】

実施例231d 5-(6-プロモ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イルアミノ)イソインドリン-2-カルボン酸第3ブチル 231d

**231d**

【手続補正 1 5 0】

【補正対象書類名】明細書

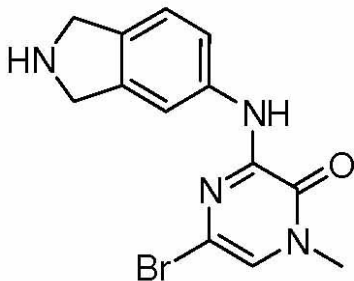
【補正対象項目名】1 1 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 2 7】

実施例231e 5-プロモ-3-(イソインドリン-5-イルアミノ)-1-メチルピラジン-2(1H)-オン 231e

**231e**

【手続補正 1 5 1】

【補正対象書類名】明細書

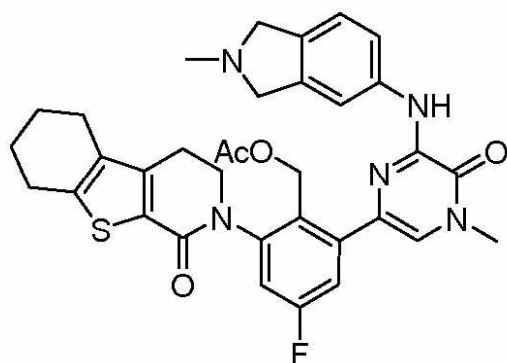
【補正対象項目名】1 1 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 1 1 3 5 】

実施例232a (4-フルオロ-2-{4-メチル-6-[(2-メチル2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル}-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル)メチルアセテート 232a

**232a**

【 手 続 補 正 1 5 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

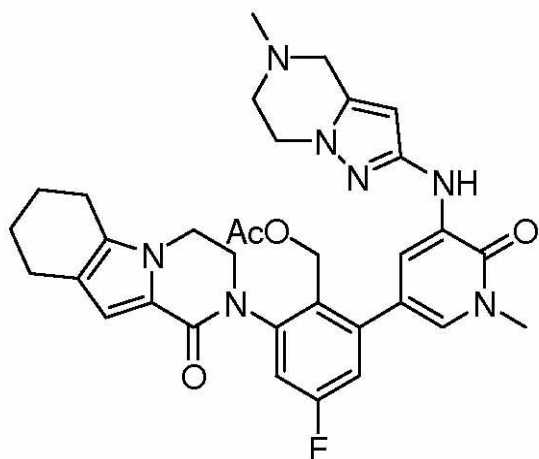
【 補 正 対 象 項 目 名 】 1 1 4 3

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 1 1 4 3 】

実施例234a {4-フルオロ-2-[1-メチル-5-({5-メチル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{1-オキソ-1H,2H,3H,4H,-6H,7H,8H,9H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル}メチルアセテート 234a

**234a**

【 手 続 補 正 1 5 3 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

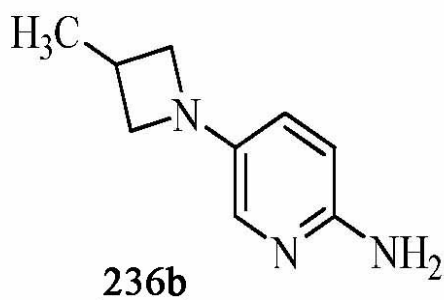
【 補 正 対 象 項 目 名 】 1 1 5 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 1 1 5 0 】

実施例236b 5-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-アミン 236b



【手続補正 1 5 4】

【補正対象書類名】明細書

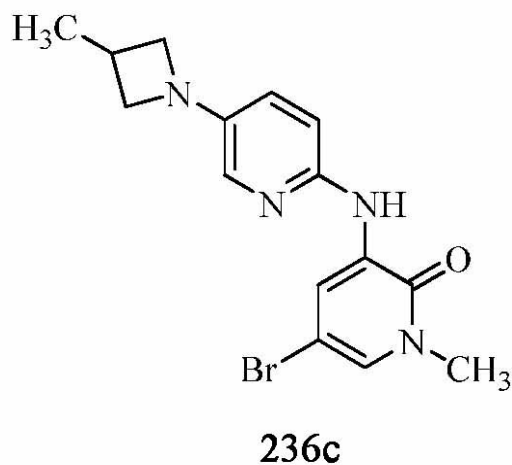
【補正対象項目名】1 1 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 5 2】

実施例236c 5-プロモ-1-メチル-3-(5-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 236c



【手続補正 1 5 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 1 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 6 2】

実施例241 5-(3-(6,6-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-メチル-3-(6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 241

240の調製と同様の基本手順を使用して、5-プロモ-3-(6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(143mg、0.394mmol)と182c(300mg、0.513mmol)との反応により、収率28%(70mg)で黄色の固体241を得た。融点134-135 ;

$^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.78(d, 1H, J=2.0Hz)、8.43(s, 1H)、7.44(d, 1H, J=2.0Hz)、7.31(dd, 1H, J=9.5, 2.5Hz)、7.28(d, 1H, J=8.0Hz)、7.18(dd, 1H, J=9.5, 2.5Hz)、7.06(d, 1H, J=8.0Hz)、4.86(m, 1H)、4.38(m, 2H)、4.04(m, 1H)、3.84(m, 1H)、3.59(s, 3H)、3.43(s, 2H)、3.03(m, 1H)、2.89(m, 1H)、2.75(s, 4H)、2.62(m, 2H)、2.53(m, 2H)、2.50(m, 2H)、1.23(s, 6H)、1.08(t, 3H, J=7.0Hz) ; MS(ESI+) m/z 628(M+H)

【手続補正 1 5 6】

【補正対象書類名】明細書

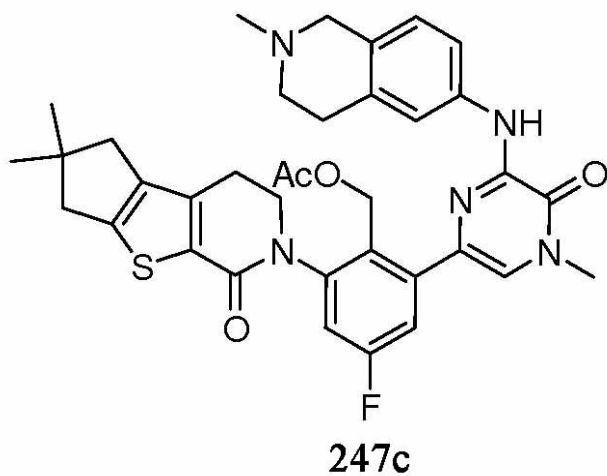
【補正対象項目名】1 1 8 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 8 5】

実施例247c (2-{4,4-ジメチル9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-{4-メチル-6-[(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル}フェニル)メチルアセテート 247c



【手続補正 1 5 7】

【補正対象書類名】明細書

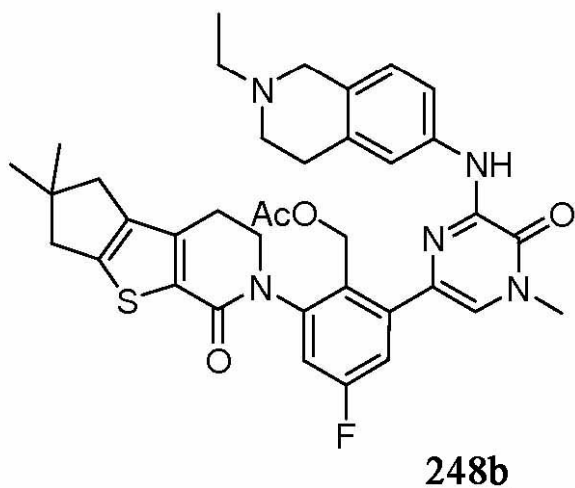
【補正対象項目名】1 1 9 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 1 9 1】

実施例248b 2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-6-{6-[(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル}-4-フルオロフェニル)メチルアセテート 248b



【手続補正 1 5 8】

【補正対象書類名】明細書

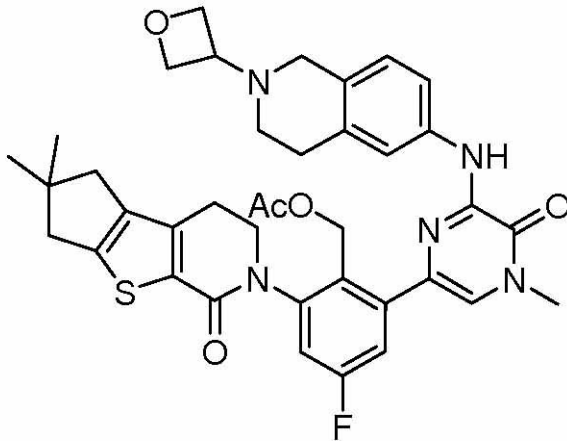
【補正対象項目名】1195

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1195】

実施例249a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]デカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-(4-メチル-6-{[2-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]アミノ}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)メチルアセテート 249a



**249a**

【手続補正159】

【補正対象書類名】明細書

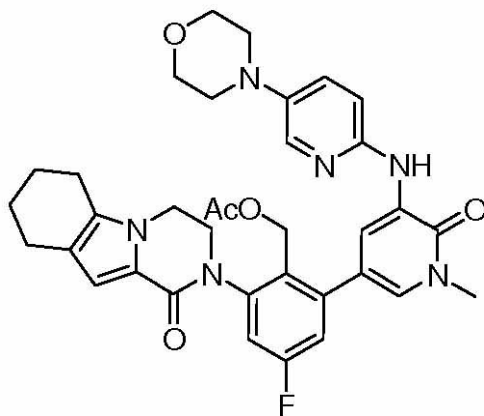
【補正対象項目名】1229

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1229】

実施例255d 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-モルホリノピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 255d



**255d**

【手続補正160】

【補正対象書類名】明細書

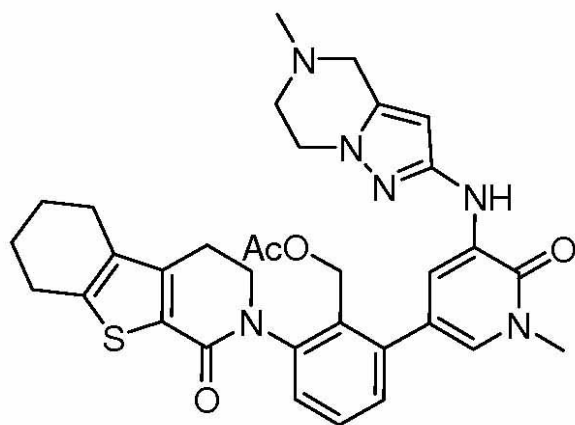
【補正対象項目名】1251

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1251】

実施例259a {2-[1-メチル-5-({5-メチル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチルアセテート 259a



**259a**

【手続補正161】

【補正対象書類名】明細書

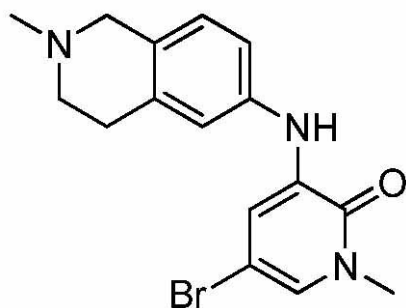
【補正対象項目名】1277

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1277】

実施例266a 5-プロモ-1-メチル-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 266a



**266a**

【手続補正162】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1279

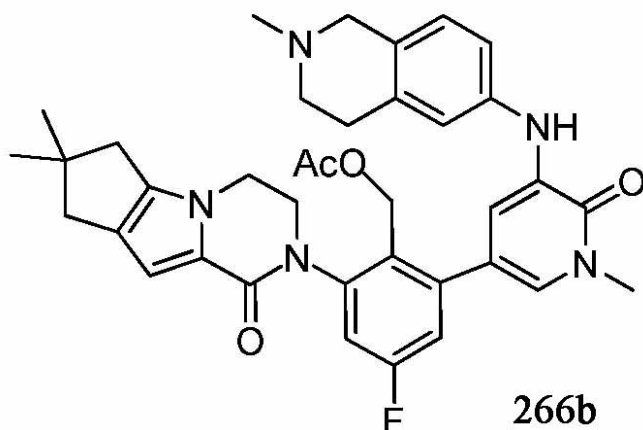
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1279】

実施例266b 10-[5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)-3-{4-メチル-6-[(2-メチル-1,2

,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル}フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 266b



【手続補正163】

【補正対象書類名】明細書

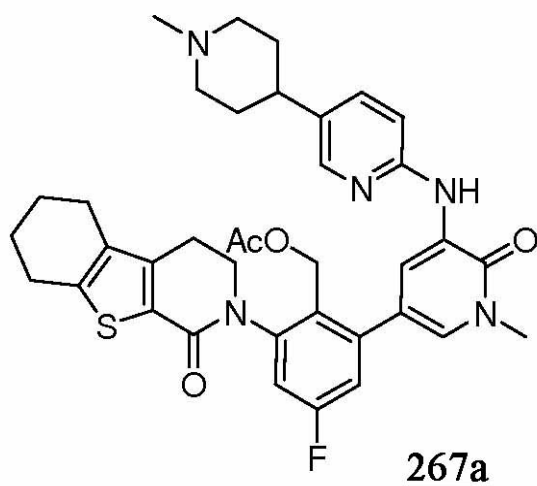
【補正対象項目名】1283

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1283】

実施例267a [4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチルアセテート 267a



【手続補正164】

【補正対象書類名】明細書

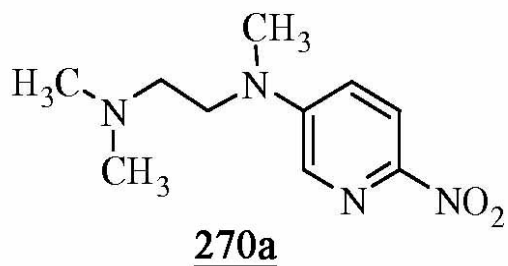
【補正対象項目名】1301

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1301】

実施例270a N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-トリメチル-N<sup>2</sup>-(6-ニトロピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジアミン 270a



【手続補正 1 6 5】

【補正対象書類名】明細書

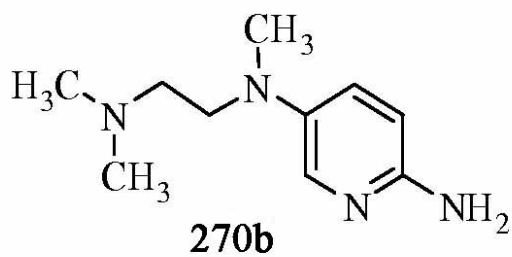
【補正対象項目名】1 3 0 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 3 0 3】

実施例 270b  $N^5$ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- $N^5$ -メチルピリジン-2,5-ジアミン 27  
0b



【手続補正 1 6 6】

【補正対象書類名】明細書

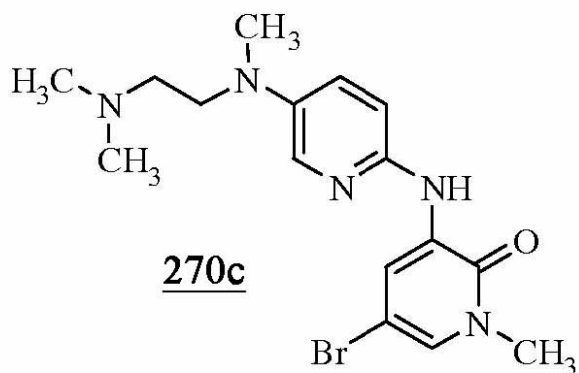
【補正対象項目名】1 3 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 3 0 5】

実施例 270c 5-プロモ-3-(5-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ピリジン  
-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 270c



【手続補正 1 6 7】

【補正対象書類名】明細書

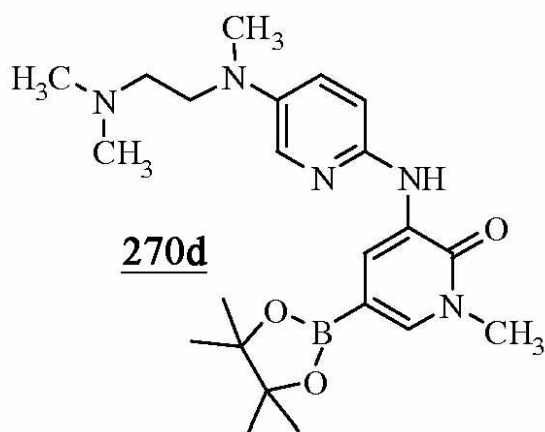
【補正対象項目名】1 3 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 3 0 7】

実施例270d 3-(5-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イルアミノ-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 270d



【手続補正168】

【補正対象書類名】明細書

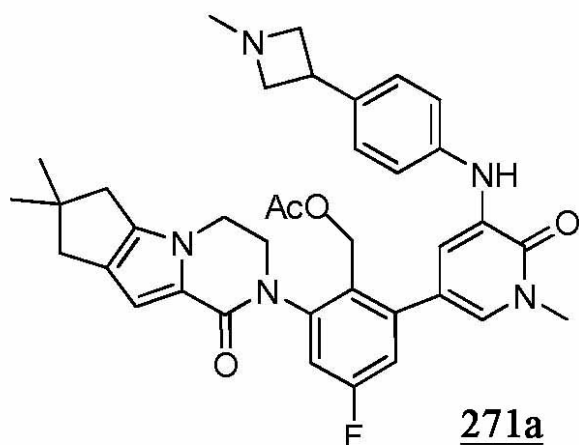
【補正対象項目名】1311

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1311】

実施例271a 10-[5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)-3-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 271a



【手続補正169】

【補正対象書類名】明細書

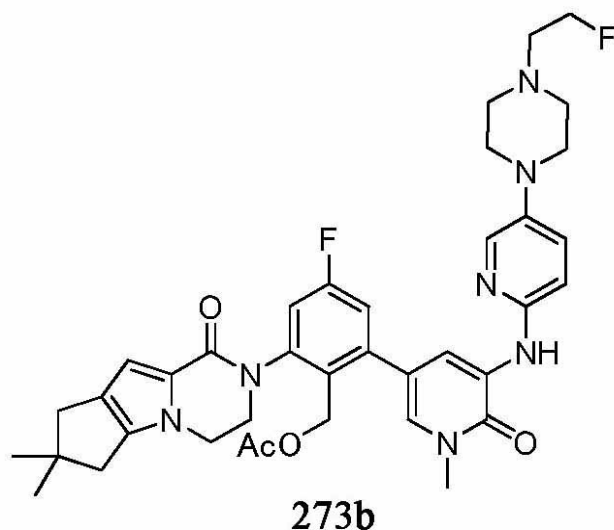
【補正対象項目名】1319

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1319】

実施例273b 10-{5-フルオロ-3-[5-({5-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-(アセトキシメチル)フェニル}-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 273b



【手続補正 170】

【補正対象書類名】明細書

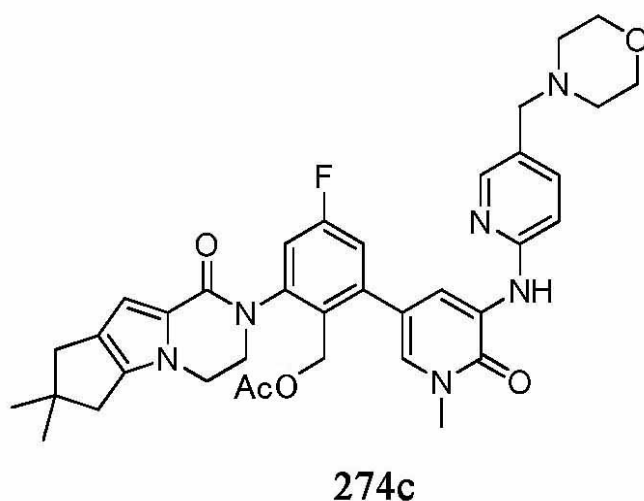
【補正対象項目名】1324

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1324】

実施例274c 10-[5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)-3-(1-メチル-5-{[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 274c



【手続補正 171】

【補正対象書類名】明細書

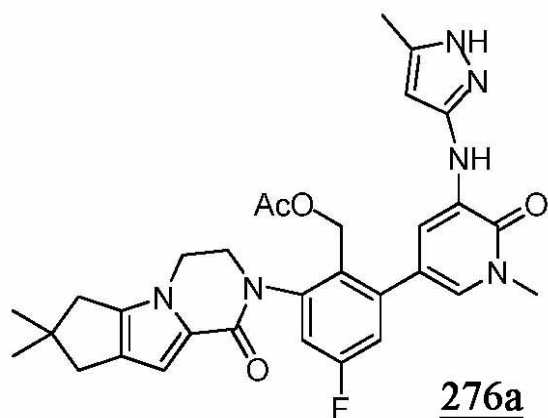
【補正対象項目名】1329

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1329】

実施例276a 10-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-{1-メチル-5-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 276a



【手続補正 172】

【補正対象書類名】明細書

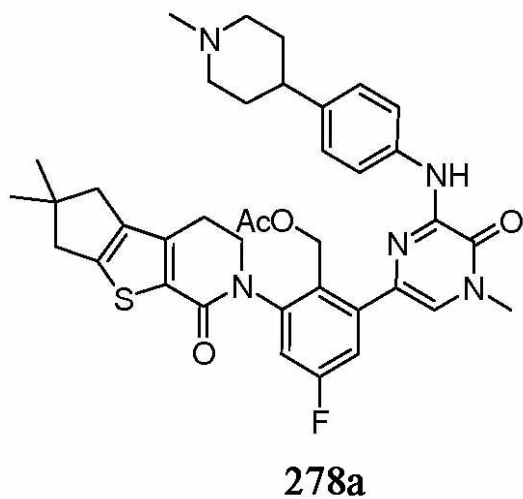
【補正対象項目名】1337

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1337】

実施例278a 10-[5-フルオロ-3-(4-メチル-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)ベンジル アセテート]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン 278a



【手続補正 173】

【補正対象書類名】明細書

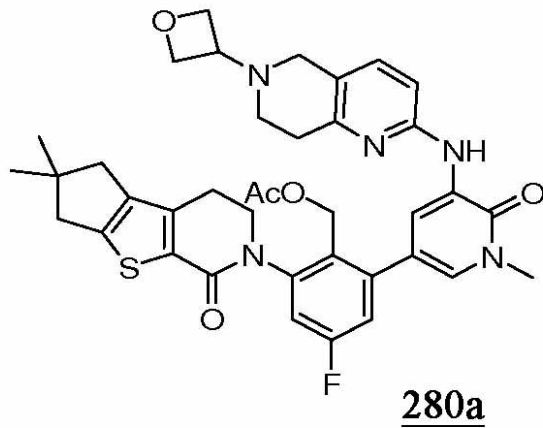
【補正対象項目名】1344

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1344】

実施例280a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-(1-メチル-5-{[6-(オキセタン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-3-イル)フェニル)メチル アセテート 280a



【手続補正 174】

【補正対象書類名】明細書

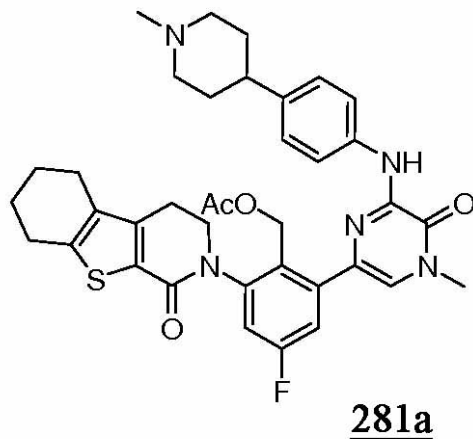
【補正対象項目名】1348

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1348】

実施例281a [4-フルオロ-2-(4-メチル-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチル アセテート 281a



【手続補正 175】

【補正対象書類名】明細書

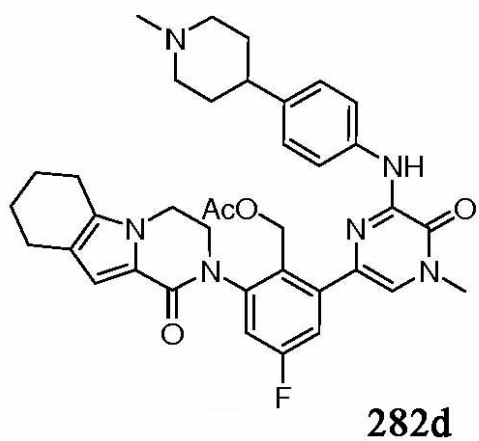
【補正対象項目名】1356

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1356】

実施例282d 4-フルオロ-2-(4-メチル-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ]-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-6-{1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル}ベンジル アセテート 282d



【手続補正 176】

【補正対象書類名】明細書

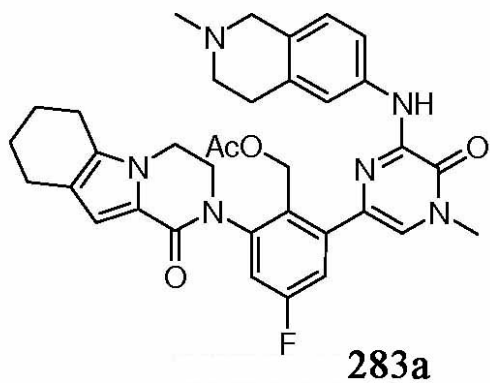
【補正対象項目名】1360

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1360】

実施例283a 4-フルオロ-2-(4-メチル-6-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジル アセテート 283a



【手続補正 177】

【補正対象書類名】明細書

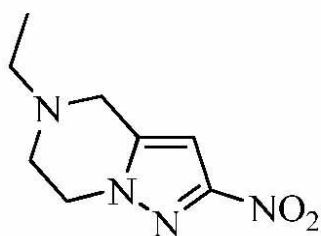
【補正対象項目名】1366

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1366】

実施例285a 5-エチル-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン 285a

**285a**

【手続補正178】

【補正対象書類名】明細書

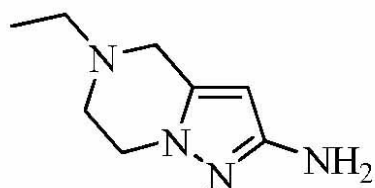
【補正対象項目名】1368

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1368】

実施例285b 5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン 285b

**285b**

【手続補正179】

【補正対象書類名】明細書

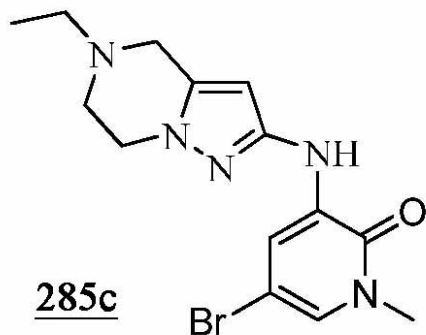
【補正対象項目名】1370

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1370】

実施例285c 5-ブromo-3-(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 285c

**285c**

【手続補正180】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1372

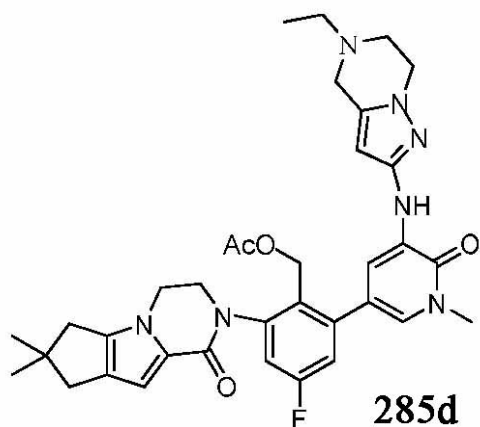
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1372】

実施例285d 10-{3-[5-({5-エチル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-フルオロ-2-(アセトキシ

メチル)フェニル}-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6,4,0,0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 285d



【手続補正181】

【補正対象書類名】明細書

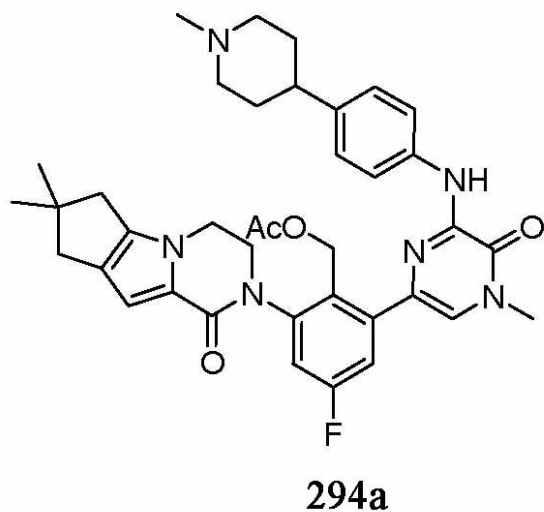
【補正対象項目名】1401

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1401】

実施例294a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-(4-メチル-6-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)メチルアセテート 294a



【手続補正182】

【補正対象書類名】明細書

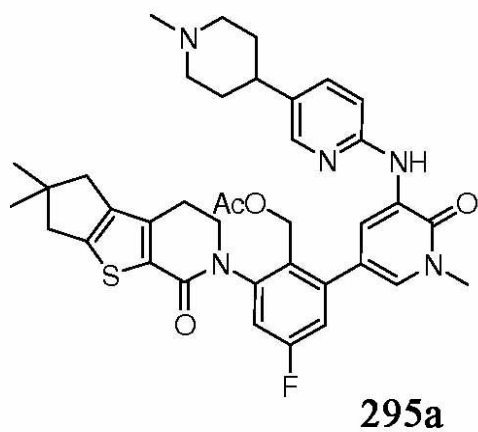
【補正対象項目名】1405

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1405】

実施例295a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)メチルアセテート 295a



【手続補正 183】

【補正対象書類名】明細書

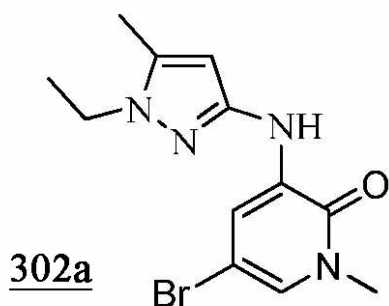
【補正対象項目名】1441

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1441】

実施例302a 5-プロモ-3-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2-(1H)-オン 302a



【手続補正 184】

【補正対象書類名】明細書

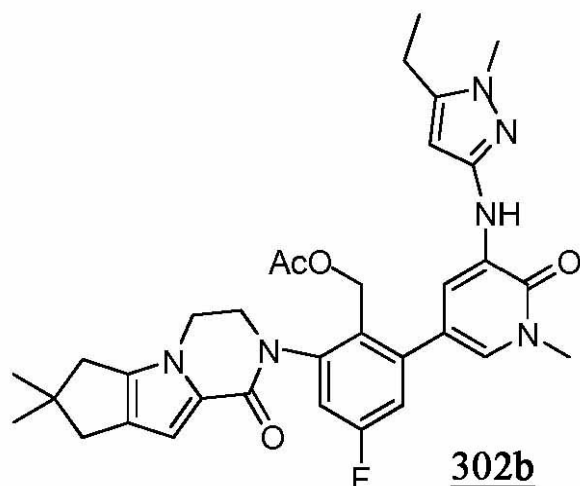
【補正対象項目名】1443

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1443】

実施例302b 10-(3-{5-[(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-5-フルオロ-2-(アセトキシメチル)フェニル)-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 302b



【手続補正 185】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1447

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1447】

実施例304 10-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-((5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 304

【手続補正 186】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1448

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 187】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1449

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 188】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1450

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正 189】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1451

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1451】

室温で(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-フルオロ-6-[1-メチル-5-((5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル)メチルアセテート 304a(200mg, 0.28mmol)のTHF/イソプロパノール/水(6mL/6mL/2mL)溶液に、攪拌しながらLiOH(70mg, 2.9mmol)を加えた。この混合物を0.5時間攪拌した。次いで

、20mlの水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した(30mL×3)。一緒にした有機層をNa<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して黄色の固体を得、これを更にprep-HPLCによって精製し、白色固体の304(100mg, 53%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 668。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO); 1.23(s, 6H)、2.37-2.39(m, 5H)、2.53-2.57(m, 2H)、3.07(s, 4H)、3.43-3.45(m, 2H)、3.60(s, 3H)、3.85-3.87(m, 1H)、4.16-1.19(m, 3H)、4.32(d, J=6.0Hz, 2H)、4.45-4.50(m, 2H)、4.54-4.58(m, 2H)、4.86(s, 1H)、6.47-6.51(m, 1H)、7.18-7.25(m, 2H)、7.34-7.39(m, 3H)、7.83-7.86(m, 1H)、8.35-8.37(m, 1H)、8.53-8.56(m, 1H)。

【手続補正190】

【補正対象書類名】明細書

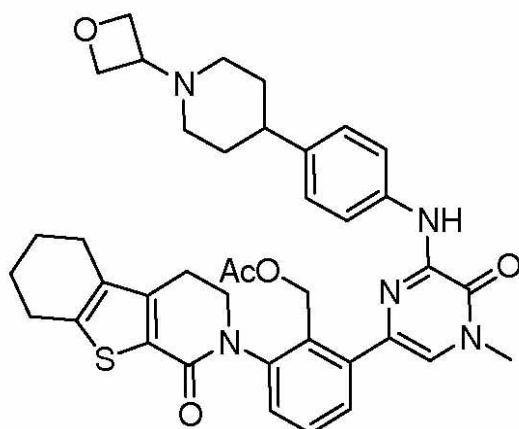
【補正対象項目名】1453

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1453】

実施例305a {2-[4-メチル-6-({4-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]フェニル}アミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル}メチルアセテート  
305a



305a

【手続補正191】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1470

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1470】

密閉チューブに、(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-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)フェニル)メチルアセテート(335mg, 0.7mmol)、5-プロモ-1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 188e(294mg, 0.7mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33mg, 0.04mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・3H<sub>2</sub>O(372mg, 1.4mmol)、及びNaOAc(115mg, 1.4mmol)のCH<sub>3</sub>CN(20mL)溶液からなる混合物を仕込んだ。系を脱気してから窒素ガスを充填した。反応混合物を110℃で2時間加熱した。次いで室温に冷却し、ろ過した。ろ過液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、30:1のメチレンクロライド/メタノール溶液で溶出させ、黄色の固体311a(208mg, 43%)を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 692。

【手続補正192】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 1 4 7 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 1 4 7 1 】

311a(200mg、0.29mol)のTHF/イソプロパノール/水(6mL/6mL/2mL)溶液に、室温で攪拌しながらLiOH(70mg、2.9mmol)を加えた。この混合物を0.5時間攪拌した。次いで20mLの水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した(3×30mL)。

一緒にした有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して黄色の固体を得、これを更にprep-HPLCで精製し、白色固体311を得た(100mg、53%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 650。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO) 1.22(s,6H)、2.37-2.42(m,6H)、2.56(d,J=11.0Hz,1H)、3.06(d,J=4.5Hz,,4H)、3.41-3.44(m,2H)、3.59(s,3H)、3.85-3.90(m,1H)、4.08-4.21(m,3H)、4.35(d,J=4.5Hz、2H)、4.45-4.47(m,2H)、4.54-4.57(m,2H)、4.84-4.86(m,1H)、6.45(s,1H)、7.22(d,J=9.0Hz,1H)、7.31-7.47(m,4H)、7.86(d,J=3.0Hz,1H)、8.37(s,1H)、8.56(d,J=2.0Hz,1H)。

【手続補正 1 9 3】

【補正対象書類名】 明細書

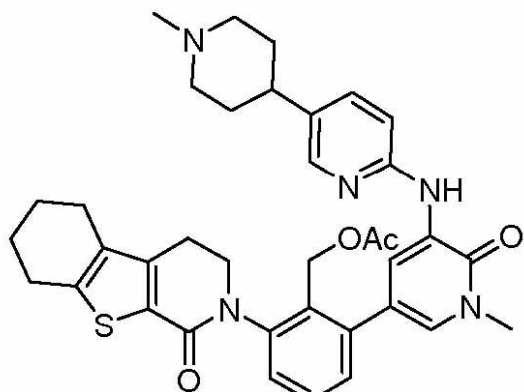
【補正対象項目名】 1 4 7 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 1 4 7 8 】

実施例315a [2-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}フェニル]メチルアセテート 315a



**315a**

【手続補正 1 9 4】

【補正対象書類名】 明細書

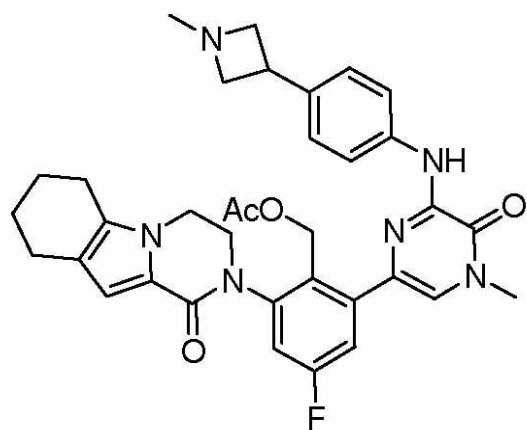
【補正対象項目名】 1 4 8 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 1 4 8 2 】

実施例316a 4-フルオロ-2-(4-メチル-6-(4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)フェニルアミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 316a

**316a**

【手続補正195】

【補正対象書類名】明細書

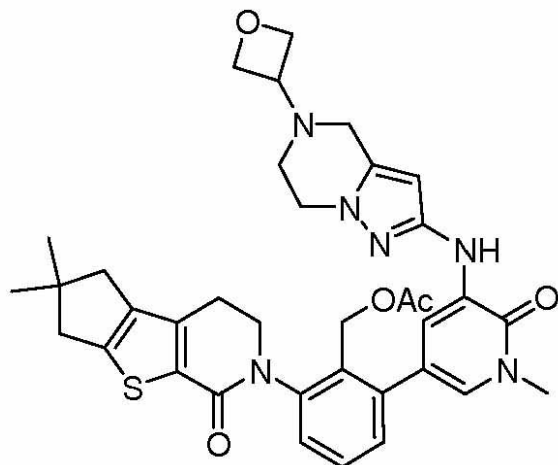
【補正対象項目名】1486

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1486】

実施例317a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]  
]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}}-6-(1-メチル-5-{[5-(オキセタン-3-イル)-4H,5H,6  
H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル  
)フェニル)メチルアセテート 317a

**317a**

【手続補正196】

【補正対象書類名】明細書

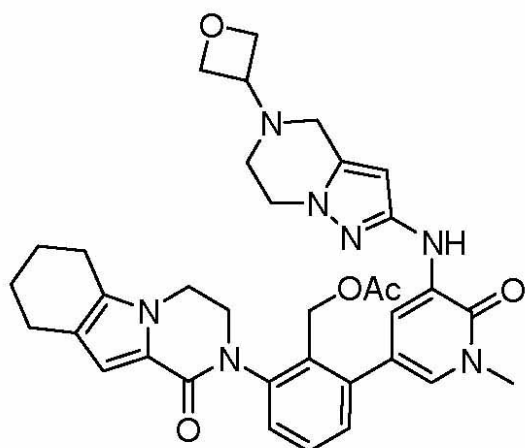
【補正対象項目名】1494

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1494】

実施例319a [2-(1-メチル-5-{[5-(オキセタン-3-イル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-  
a]ピラジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{1-オキソ1H,2H  
, -ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル}フェニル]メチル アセテート 319a

**319a**

【手続補正197】

【補正対象書類名】明細書

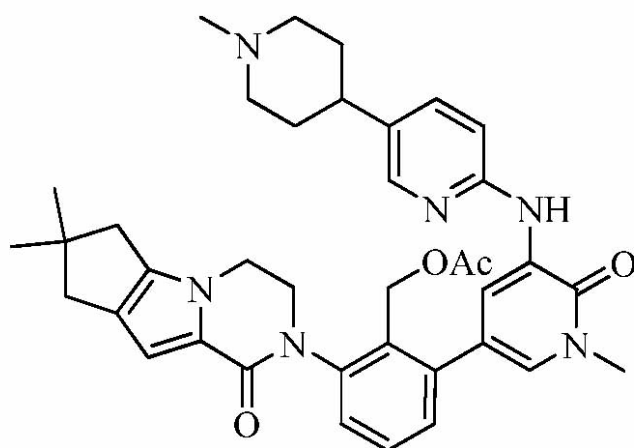
【補正対象項目名】1516

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1516】

実施例323a (2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-6-(1-メチル-5-{[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)メチルアセテート 323a

**323a**

【手続補正198】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1517

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1517】

25mLの密閉チューブに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 282c(376mg、1.0mmol)、(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-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)フェニル)メチルアセテート(478mg、1.0mmol)、 $\text{CH}_3\text{COONa}$ (168mg、2.0mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (546mg、2.0mmol)、 $\text{CH}_3\text{CN}$ (25mL)に懸濁した $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (84mg、0.1mmol)、及び $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)を仕込んだ。この混合物を110 で2時間加熱し、次いで濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、15:1のメチレンクロライド/メタノール溶液で溶出させて、茶褐色の固体323a(278mg、43%)を得た。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 649$ 。

【手続補正199】

【補正対象書類名】明細書

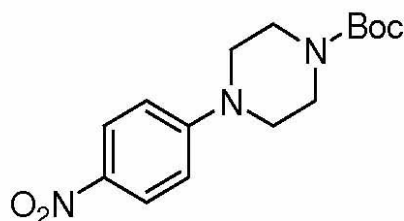
【補正対象項目名】1532

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1532】

実施例327a 第3ブチル4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 327a



**327a**

実施例188aに従って、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(2.8g、20mmol)とN-Boc-ピペラジン(11g、60mmol)を反応させて黄色固体327a(3g、51%)を得た。

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 308$ 。

【手続補正200】

【補正対象書類名】明細書

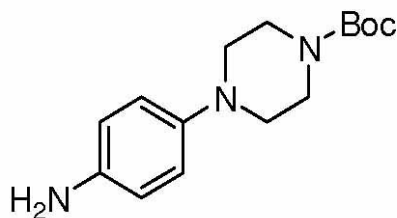
【補正対象項目名】1533

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1533】

実施例327b 第3ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 327b



**327b**

実施例188bに従って、327aを黄色の固体327b(1.35g、99%)に還元した。

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 278$

【手続補正201】

【補正対象書類名】明細書

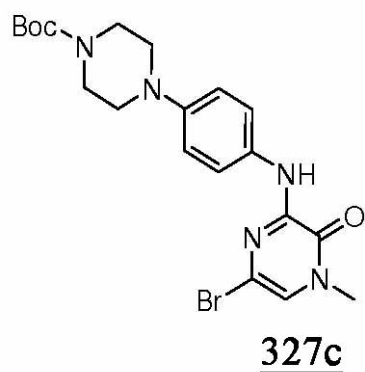
【補正対象項目名】1534

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1534】

実施例327c 第3ブチル4-(4-(6-プロモ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 327c



実施例188cに従って、327b(2.6g、9.4mmol)と3,5-ジブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン(2.5g、9.4mmol)を反応させて、黄色の固体327c(2.96g、68%)を得た。 MS: [M+H]<sup>+</sup> 464。

【手続補正202】

【補正対象書類名】明細書

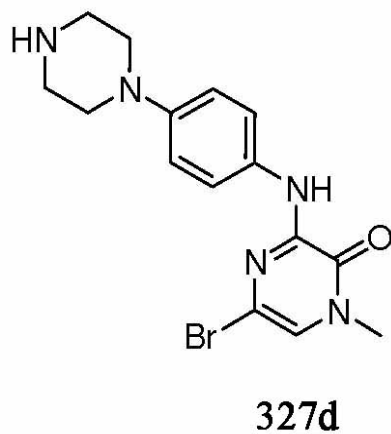
【補正対象項目名】1535

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1535】

実施例327d 5-ブromo-1-メチル-3-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン 327d



実施例188dに従って、327cから保護基を外して黄色の固体327d(1.57g、99%)を得た。 MS: [M+H]<sup>+</sup> 364

【手続補正203】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1536

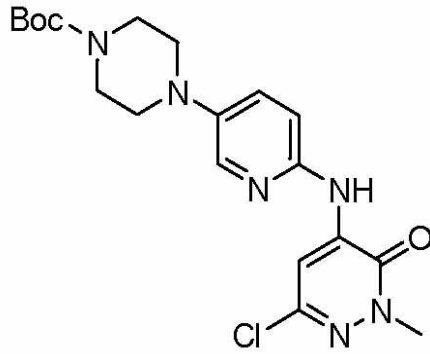
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1536】

実施例327e 5-ブromo-1-メチル-3-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン 327e



**328a**

【手続補正206】

【補正対象書類名】明細書

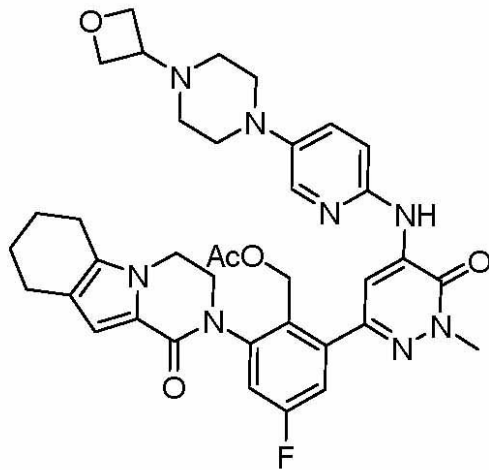
【補正対象項目名】1546

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1546】

実施例328d 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2-(1H)-イル)ベンジルアセテート 328d

**328d**

【手続補正207】

【補正対象書類名】明細書

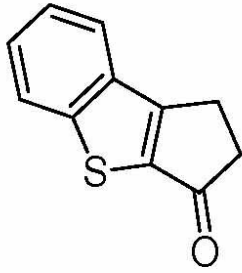
【補正対象項目名】1556

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1556】

実施例329d 7-チアトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),9,11-テトラエン-5-オン 329d

**329d**

【手続補正 208】

【補正対象書類名】明細書

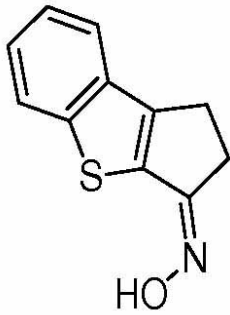
【補正対象項目名】1558

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1558】

実施例329e N-[(5Z)-7-チアトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),9,11-テトラエン-5-イリデン]ヒドロキシルアミン 329e

**329e**

【手続補正 209】

【補正対象書類名】明細書

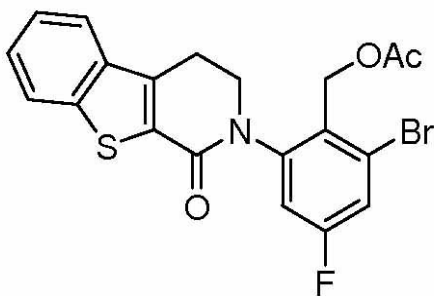
【補正対象項目名】1562

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1562】

実施例329g (2-ブロモ-4-フルオロ-6-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),10,12-テトラエン-5-イル}フェニル)メチルアセテート 329g

**329g**

【手続補正 210】

【補正対象書類名】明細書

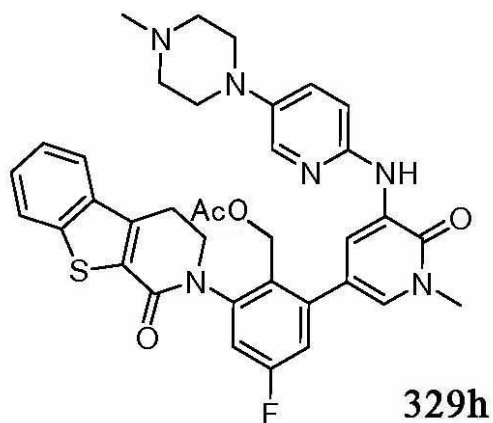
【補正対象項目名】1564

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1564】

実施例329h [4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-5アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-トリデカ-1(9),2(7),10,12-テトラエン-5-イル}フェニル]メチル 329h



【手続補正 211】

【補正対象書類名】明細書

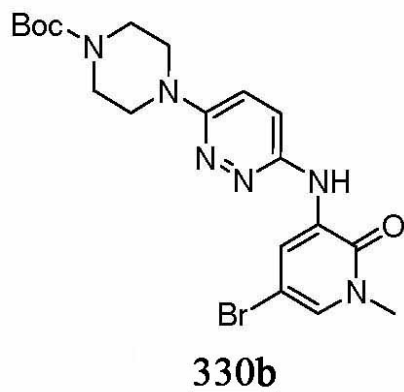
【補正対象項目名】1570

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1570】

実施例330b 第3ブチル4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 330b



【手続補正 212】

【補正対象書類名】明細書

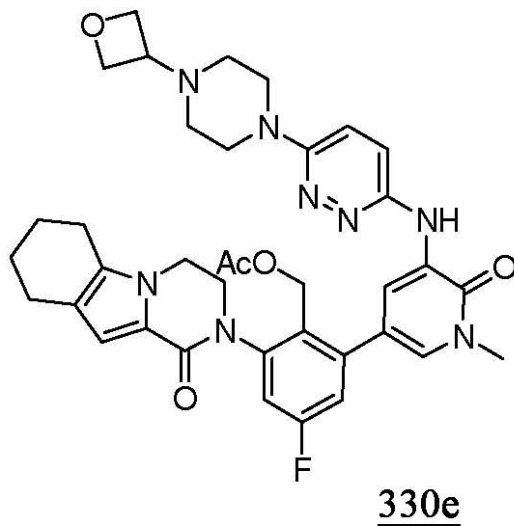
【補正対象項目名】1574

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1574】

実施例330e 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジル アセテート 330e



【手続補正 2 1 3】

【補正対象書類名】明細書

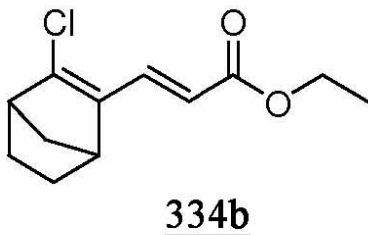
【補正対象項目名】1 6 0 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 0 3】

実施例334b (E)-エチル 3-(3-クロロビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-2-イル)アクリレート 334b



【手続補正 2 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 6 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 0 5】

実施例334c エチル3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-2(6),4-ジエン-4-カルボキシレート 334c

**334c**

【手続補正 2 1 5】

【補正対象書類名】明細書

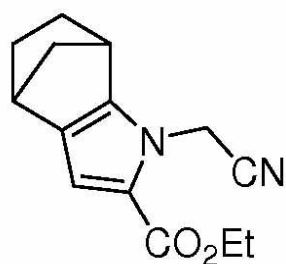
【補正対象項目名】1 6 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 0 7】

実施例334d エチル3-(シアノメチル)-3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-2(6),4-ジエン-4-カルボキシレート 334d

**334d**

【手続補正 2 1 6】

【補正対象書類名】明細書

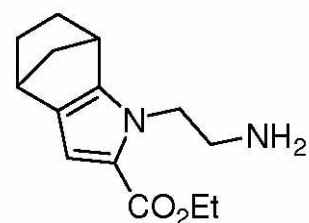
【補正対象項目名】1 6 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 0 9】

実施例334e エチル3-(2-アミノエチル)-3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-2(6),4-ジエン-4-カルボキシレート 334e

**334e**

【手続補正 2 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 6 1 1

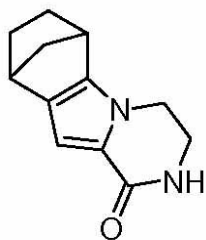
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 1 1】

実施例334f 3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10),8-ジエ

ン-7-オン 334 f

334f

【手続補正 2 1 8】

【補正対象書類名】明細書

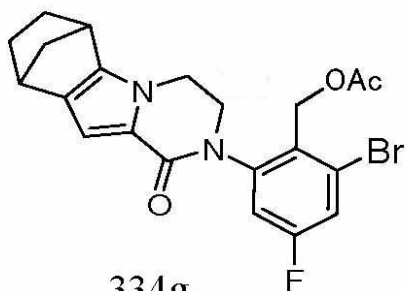
【補正対象項目名】1 6 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 1 3】

実施例334g (2-ブromo-4-フルオロ-6-{7-オキソ-3,6-ジアザテトラシクロ[9,2,1,0<sup>2</sup>,10,0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10),8-ジエン-6-イル}フェニル)メチルアセテート 334g

334g

【手続補正 2 1 9】

【補正対象書類名】明細書

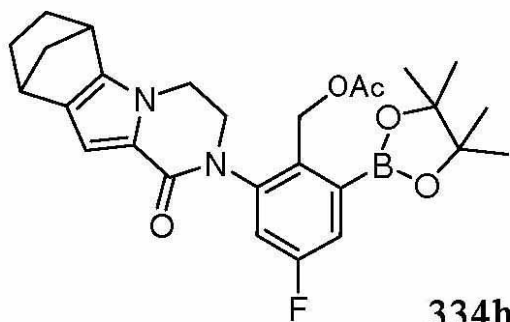
【補正対象項目名】1 6 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 1 5】

実施例334h (4-フルオロ-2-{7-オキソ-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2</sup>.10.0<sup>3</sup>.8]}テトラデカ-2(10),8-ジエン-6-イル}-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メチル アセテート 334h

334h

【手続補正 2 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1617

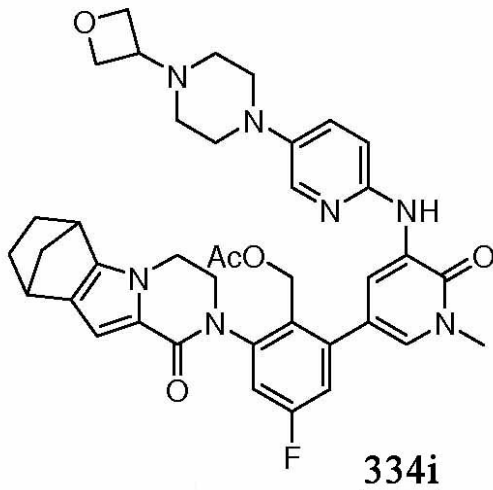
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1617】

実施例334i

{4-フルオロ-2-[1-メチル-5-({5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{7-オキソ-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10),8-ジエン-6-イル}フェニル}メチルアセテート 334i



【手続補正221】

【補正対象書類名】明細書

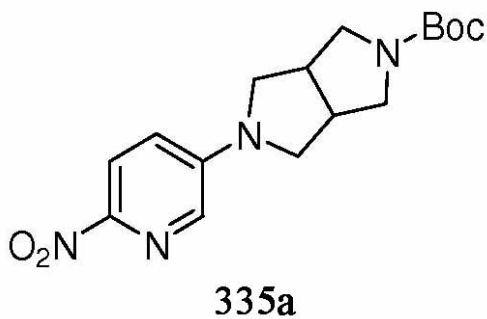
【補正対象項目名】1621

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1621】

実施例335a 第3-ブチル5-(6-ニトロピリジン-3-イル)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート 335a



【手続補正222】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1623

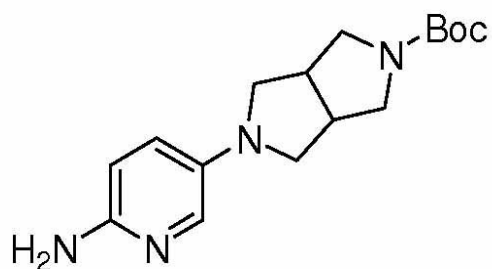
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1623】

実施例335b 第3ブチル5-(6-アミノピリジン-3-イル)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]

ピロール-2(1H)-カルボキシレート 335b



**335b**

実施例188bに従って、234mgの335a(0.7mmol)を還元して黄色固体335b(213mg、99%)を得た。MS：[M+H]<sup>+</sup> 305

【手続補正223】

【補正対象書類名】明細書

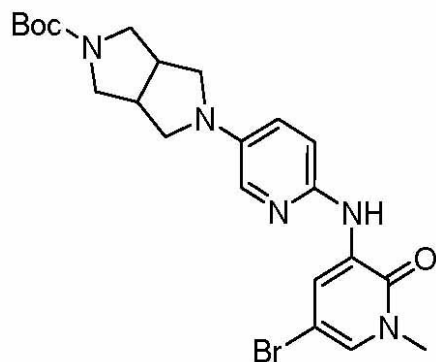
【補正対象項目名】1624

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1624】

実施例335c 第3ブチル5-(6-(5-プロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート 335c



**335c**

実施例188cに従って、3,5-ジプロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(212mg、0.79mmol)と335b(200mg、0.66mmol)を反応させて、黄色固体335c(194mg、60%)を得た。MS：[M+H]<sup>+</sup> 492。

【手続補正224】

【補正対象書類名】明細書

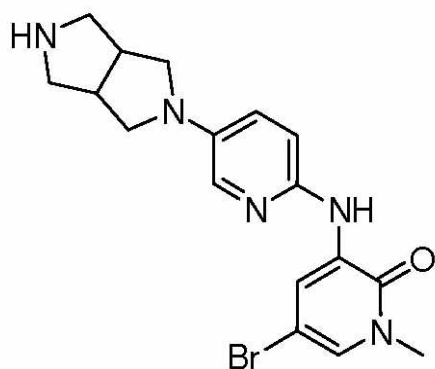
【補正対象項目名】1625

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1625】

実施例335d 5-プロモ-3-(5-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イルアミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 335d



### 335d

実施例188dに従って、194mg(0.4mmol)の335cの保護基を外して、黄色固体335d(154mg、99%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  392。

【手続補正225】

【補正対象書類名】明細書

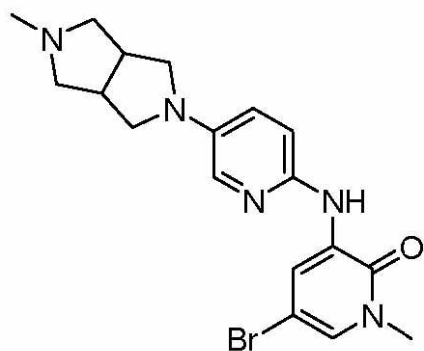
【補正対象項目名】1626

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1626】

実施例335e 5-プロモ-1-メチル-3-(5-(5-メチル-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 335e



### 335e

実施例188eに従って、154mg(0.4mmol)の335dをメチル化して、黄色固体(119mg、75%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  404。

【手続補正226】

【補正対象書類名】明細書

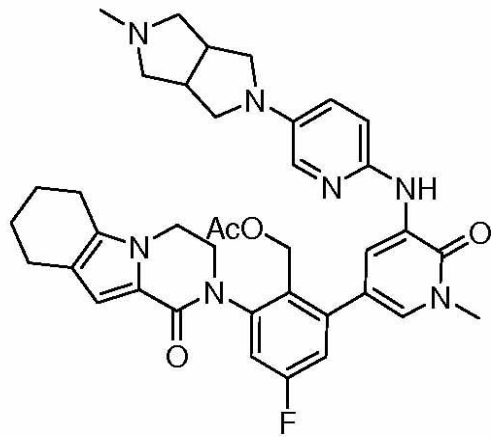
【補正対象項目名】1627

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1627】

実施例335f 4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(5-メチル-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 335f

**335f**

【手続補正 2 2 7】

【補正対象書類名】明細書

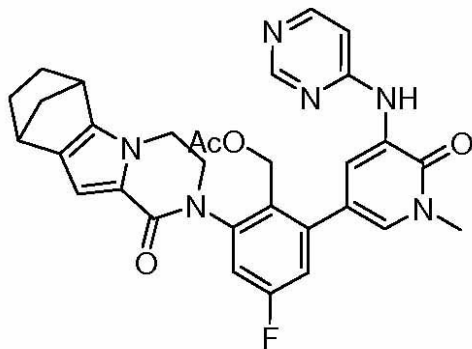
【補正対象項目名】1 6 4 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 4 9】

実施例337a (4-フルオロ-2-{1-メチル-6-オキソ-5-[(ピリミジン-4-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-6-{7-オキソ-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10),8-ジエン-6-イル}フェニル)メチル アセテート 337a

**337a**

【手続補正 2 2 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 6 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 6 6 2】

実施例339 5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-({5-[4-(オキサタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]フェニル]-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3(4)-トリエン-6-オン 339

【手続補正 2 2 9】

【補正対象書類名】明細書

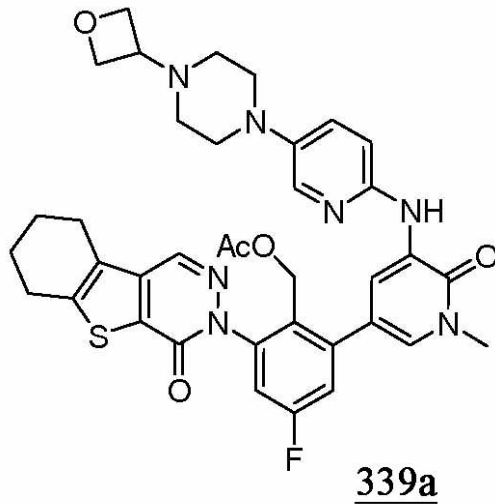
【補正対象項目名】1 6 6 3

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【1663】

実施例339a [4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{[5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}フェニル]メチル アセテート 339a



## 【手続補正230】

【補正対象書類名】明細書

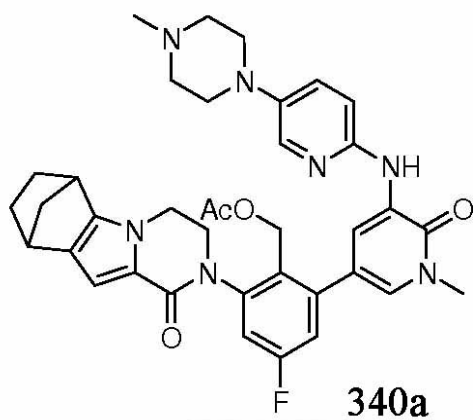
【補正対象項目名】1666

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1666】

実施例340a {4-フルオロ-2-[1-メチル-5-({5-[4-メチルピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-6-{7-オキソ-3,6-ジアザテトラシクロ[9,2,1,0<sup>2,10</sup>,0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10),8-ジエン-6-イル}フェニル}メチル アセテート 340a



## 【手続補正231】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1673

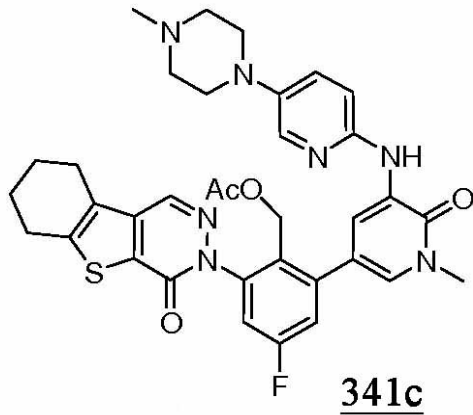
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1673】

## 実施例341c

[4-フルオロ-2-(1-メチル-5-{{5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル}アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-{{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}フェニル]メチル アセテート341c



【手続補正232】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1676

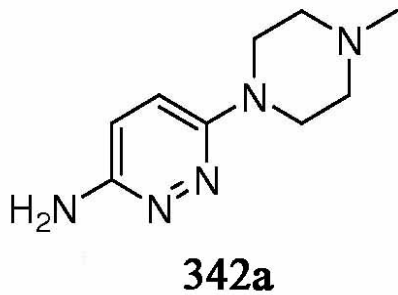
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1676】

## 実施例342a

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン 342a



【手続補正233】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1678

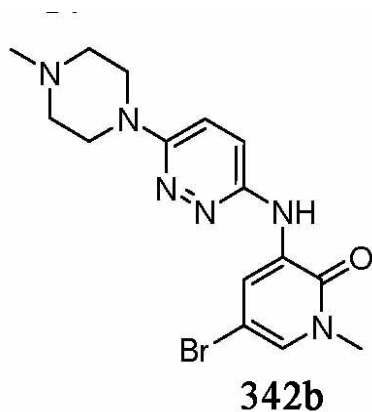
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1678】

## 実施例342b

5-プロモ-1-メチル-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2(1H)-オン 342b



実施例188cに従って、342a(580mg、3.0mmol)を黄色固体342b(920mg、80%)に変換した。

MS : [M+H]<sup>+</sup> 381。

【手続補正234】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1679

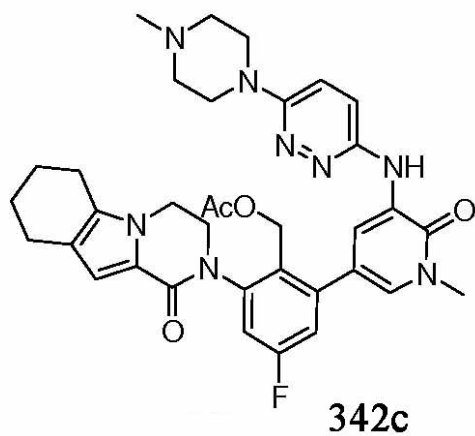
【補正方法】変更

【補正の内容】

【1679】

実施例342c

4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ベンジルアセテート 342c



【手続補正235】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1692

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1692】

実施例907 CD69全血分析

ヒトの血液を、以下の条件付きで、健康な志願者から得た：1週間一切薬を使わず、非喫煙者であること。血液(8つの化合物を検査するための約20ml)を、静脈穿刺によって、ヘパリンナトリウムを含むパキュテナー〔登録商標〕(ベクトン・ディッキンソン・アンド・カンパニ)チューブに採取した。

10mMの式I化合物のDMSO溶液を、1:10の比率で100%DMSOを用いて希釈し、次いで、10点用量反応曲線用に、3倍段階希釈法(three-fold serial dilutions)によって、100%DMSOで希釈した。化合物をさらにPBSで1:10に希釈し、次に各化合物の5.5μlアリコート

、2mlの96ウェルプレートに、2連形式で (in duplicate) 添加した;10%DMSOのPBS溶液5.5  $\mu$ lを、コントロール及び刺激なしウェルとして添加した。ヒト全血HWB(100  $\mu$ l)を各ウェルに添加した。混合した後、プレートを37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、湿度100%の環境で30分間培養した。ヤギF(ab')<sub>2</sub>抗ヒトIgM(500  $\mu$ g/ml溶液の10  $\mu$ l、50  $\mu$ g/ml最終)を、混合しながら各ウェル(刺激なしウェルを除く)に添加し、プレートを、さらに20時間培養した。20時間の培養の終わりに、37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、湿度100%の環境で30分間、サンプルを蛍光標識された抗体と共に培養した。補償調整及び初期電圧設定のための、誘導コントロール、非染色及び単一染色を含む。次にメーカーの説明書に従って、サンプルをPharM Lyse〔登録商標〕(BD Biosciences Pharmingen)で溶解した。その後、BDバイオサイエンスHTS 96ウェルシステムをLSRIIマシンで実行するのに適した96ウェルプレートに、サンプルを移した。データを取得し、BD Biosciences DIVAソフトウェアを用いて、平均蛍光強度値を得た。最初に結果をFACS解析ソフトウェア(Flow Jo)によって解析した。検査化合物に対するIC50を、抗IgMで刺激された、CD20陽性でもあるCD69細胞のパーセント陽性(刺激なしの背景における8つウェルの平均を差し引いた後の、8つのコントロールウェルの平均)が50%減少する濃度として定義した。IC50値を、プリズムバージョン5により、非線形回帰曲線フィットを用いて計算した。

表1、2、及び3から選択された化合物の、CD69全血分析における典型的なIC50値は、以下の通りである。：

化合物No.	IC50 ( $\mu$ M)
105	0.088
197	0.023
<u>304</u>	0.035
<u>311</u>	0.044
<u>339</u>	0.053
<u>341</u>	0.024
<u>322</u>	0.053
<u>323</u>	0.024

【手続補正236】

【補正対象書類名】明細書

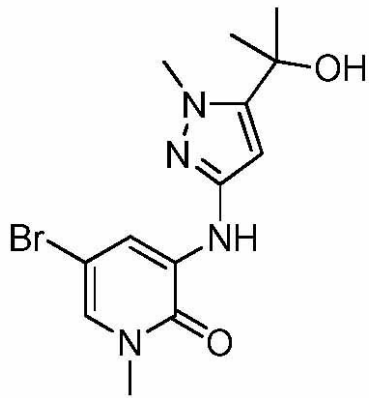
【補正対象項目名】0504

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0504】

実施例134b 5-プロモ-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 134b



134b

【手続補正 2 3 7】

【補正対象書類名】明細書

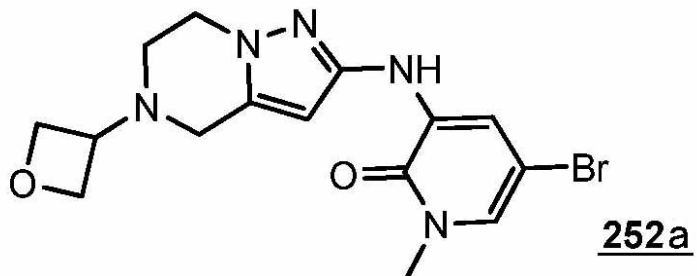
【補正対象項目名】1 2 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 2 1 7】

実施例252a 5-ブromo-1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ  
ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 252a



252a