

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7450559号

(P7450559)

(45)発行日 令和6年3月15日(2024.3.15)

(24)登録日 令和6年3月7日(2024.3.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 18 (全199頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-569776(P2020-569776)

(86)(22)出願日 令和1年5月13日(2019.5.13)

(65)公表番号 特表2021-521266(P2021-521266
A)

(43)公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/032043

(87)国際公開番号 WO2019/217972

(87)国際公開日 令和1年11月14日(2019.11.14)

審査請求日 令和4年5月6日(2022.5.6)

(31)優先権主張番号 62/670,323

(32)優先日 平成30年5月11日(2018.5.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 516033329

イマーゴ バイオサイエンス インコ
ーポレイテッドアメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォル
ニア州 サンカルロス, デビー コート
2 7 2 9

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 タッパー, エイミー, イー.

最終頁に続く

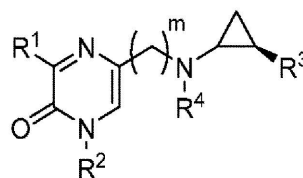
(54)【発明の名称】 疾患の処置のためのKDM1A阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式Iの化合物：

【化1】



又はその塩（式中：

mは、0、1、2、3、及び4から選択され；

R¹は、窒素含有ヘテロシクロアルキル又は窒素含有ヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つのR⁵基で置換され；R²は、Hであり、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つのR⁶基で置換され；R³は、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つのR⁷基で置換され；

各 R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルから独立して選択され；

各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、及び $SO_2NR^8R^9$ から独立して選択され；

各 R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルスルホニルアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアリール、アルコシアリール、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコシアリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $NHSO_2NHR^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONHR^8$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択され；

各 R^7 は、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択され；

R^8 及び R^9 の各々は、水素、アリール、及び低級アルキルから独立して選択され；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって窒素含有ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール環を形成してもよく、これは任意選択的に低級アルキルで置換されている）。

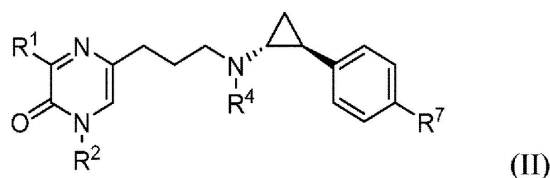
【請求項 2】

R^3 は、フェニルであり、任意選択的に 1 又は 2 つの R^7 基で置換され、 R^7 はフッ素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造式 I I を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



又はその塩（式中：

R^1 は、窒素含有ヘテロシクロアルキル又は窒素含有ヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^5 基で置換され；

R^2 は、H であり、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^6 基で置換され；

各 R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルから独立して選択され；

各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、及び $SO_2NR^8R^9$ から独立して選択され；

各 R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルスルホニルアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアリール、アルコシアリール、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコシアリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $NHSO_2NHR^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONHR^8$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択され；

各 R^7 は、水素、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択され；

R^8 及び R^9 の各々は、水素、アリール、及び低級アルキルから独立して選択され；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって窒素含有ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール

環を形成してもよく、これは任意選択的に低級アルキルで置換されている)。

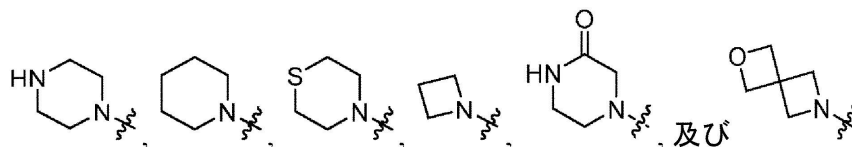
【請求項 4】

R^4 は水素である、請求項 1 ～ 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は：

【化 3】



10

から選択され、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^5 基で置換され、

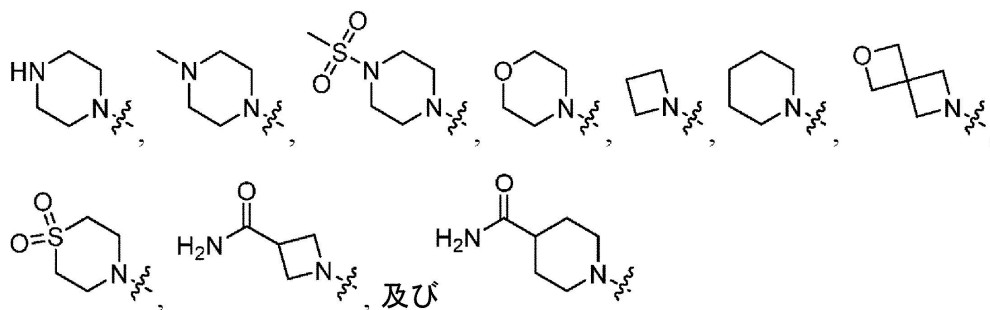
各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、及び $SO_2NR^8R^9$ から独立して選択される、

請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 は：

【化 4】



20

から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 は H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

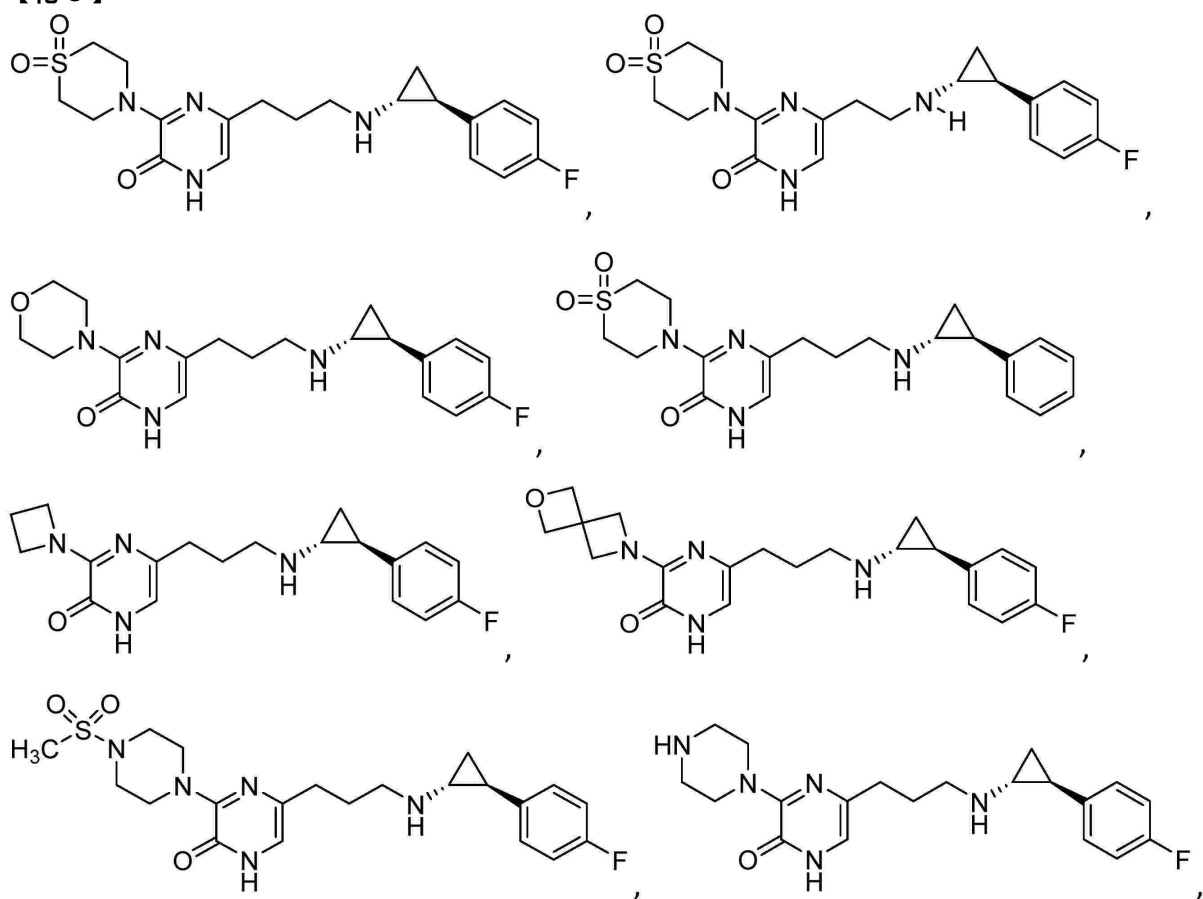
前記構造は：

30

40

50

【化 5】



10

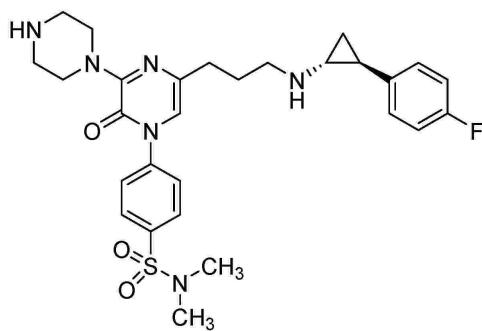
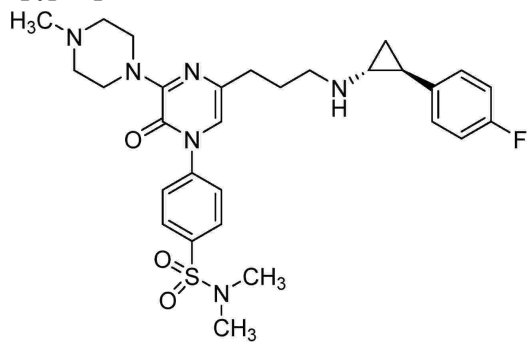
20

30

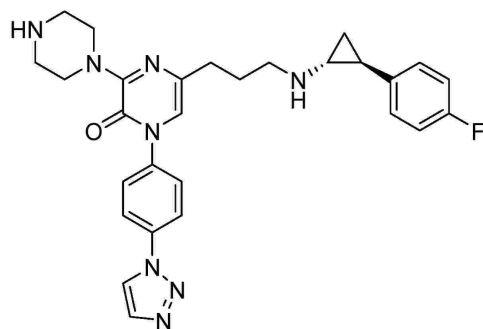
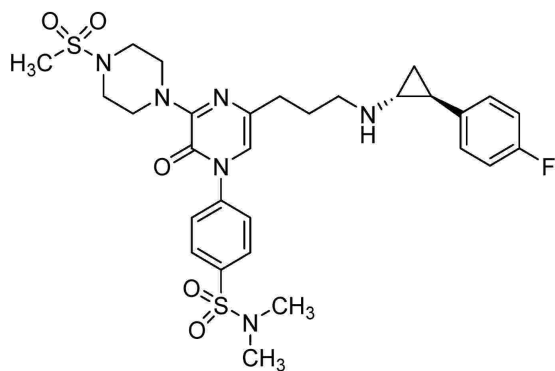
40

50

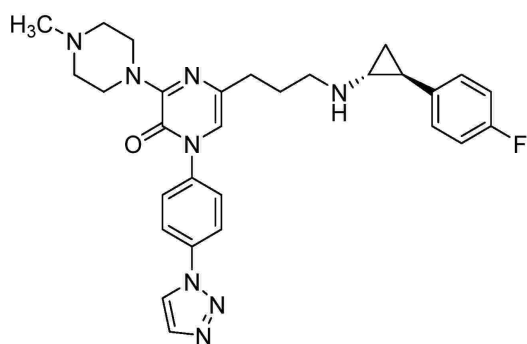
【化 6】



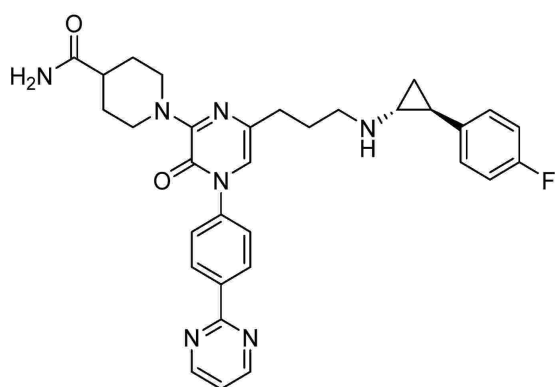
10



20



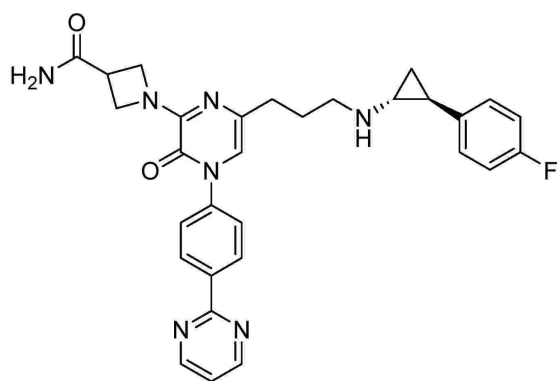
30



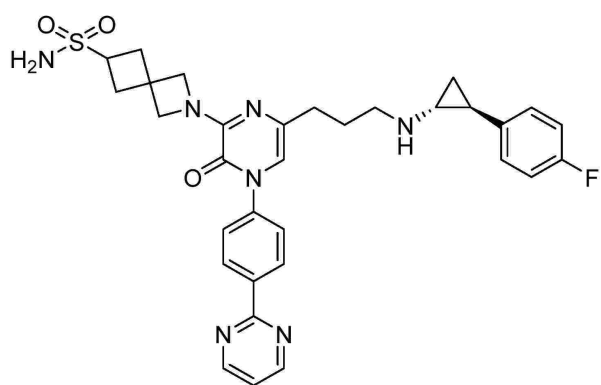
40

50

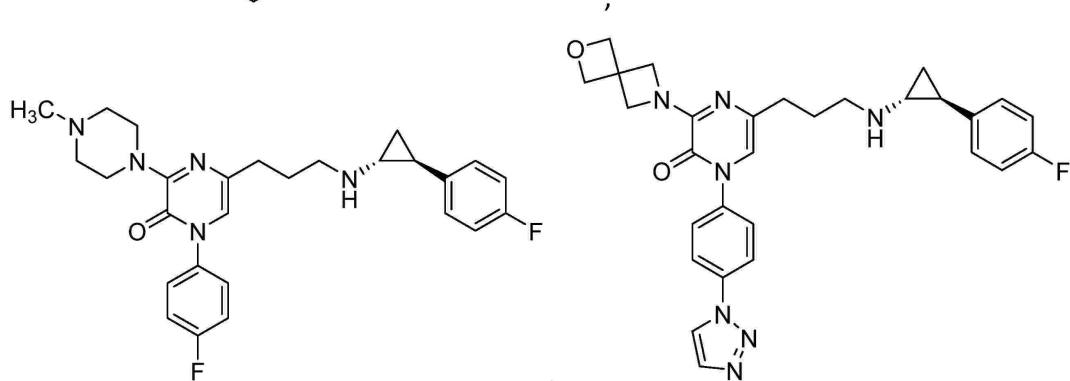
【化 7】



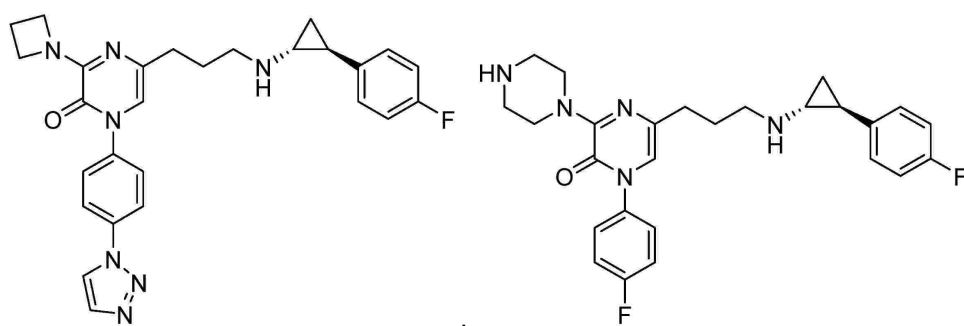
10



20



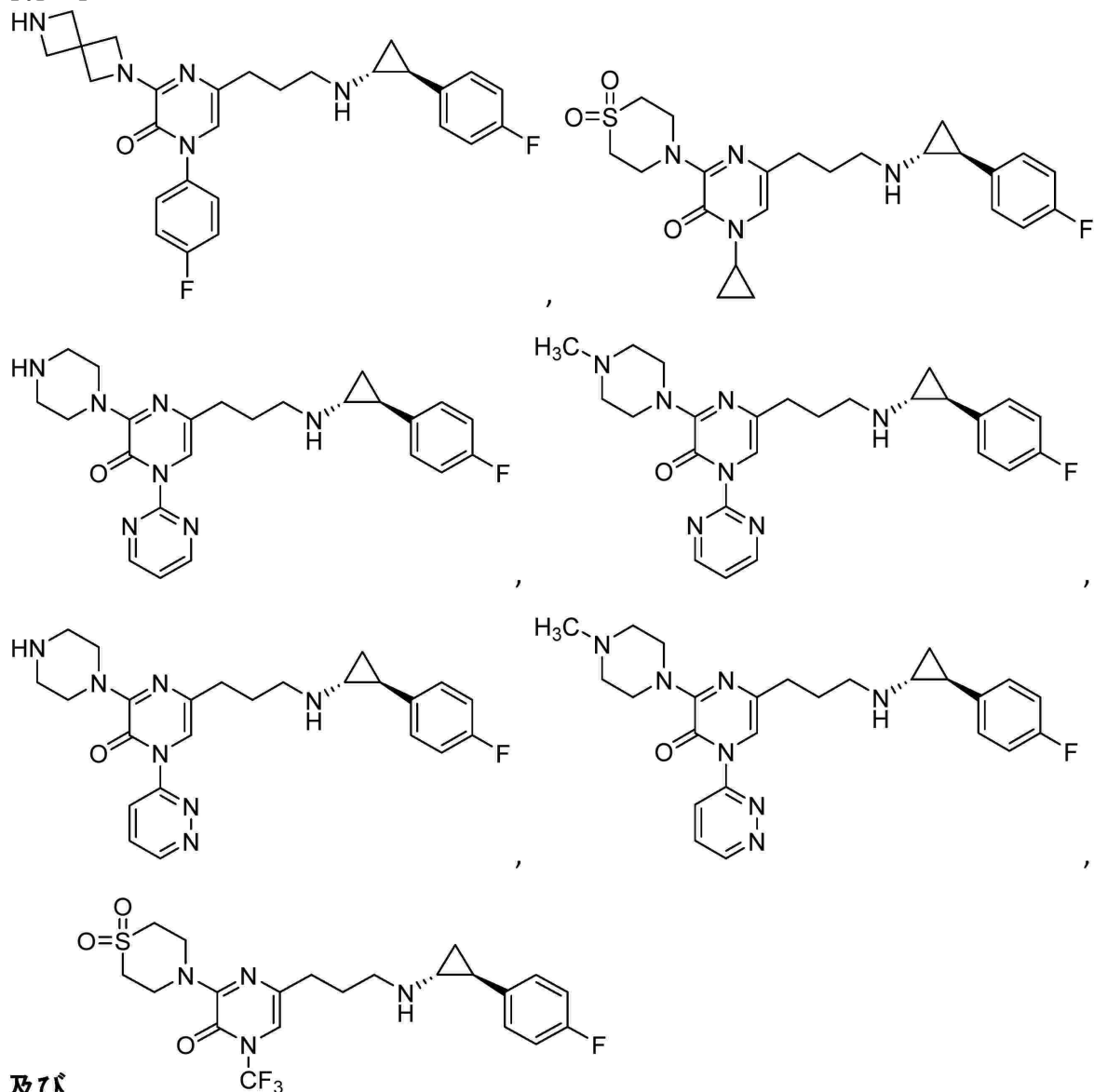
30



40

50

【化 8】



及び

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 10】

KDM1A 媒介性疾患の処置における使用のための請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 11】

前記疾患は癌、骨髄性疾患、及び炎症性疾患から選択される疾患である、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

前記癌は、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、ウィルムス腫瘍、小細胞肺癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌、頭／頸部癌、結腸癌、及び卵巣癌から選択される、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 13】

前記骨髄性疾患は、骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群 (MDS)、急性骨髄性白血病 (AML)、及び慢性骨髄性白血病 (CML) から選択される、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 14】

前記炎症性疾患は、炎症性腸障害、関節リウマチ、又は全身性エリテマトーデスから選択される、請求項 1 1 に記載の医薬。

【請求項 1 5】

K D M 1 A 媒介性疾患の処置における使用のための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬であって、別の治療剤と組み合わせて投与するための、医薬。

【請求項 1 6】

前記治療剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒストンデスモイラーゼ阻害剤、ヒストンデユビキチナーゼ阻害剤、ヒストンホスファターゼ阻害剤、γグロビンプロモーター内のDR部位に結合したタンパク質複合体の他の成分の発現を阻害するアンチセンスRNA、K l f 1 阻害剤、K L F 1 の発現を阻害する薬剤、B c l 1 1 a 阻害剤、B C L 1 1 A の発現を阻害する薬剤、細胞周期進行を阻害する薬剤、及び白血病細胞における分化を誘導する薬剤から選択される、請求項 1 5 に記載の医薬。

10

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその塩、多型若しくは溶媒和物を含む医薬であって、グロビン媒介性疾患の処置における使用のための医薬。

【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、多型若しくは溶媒和物を、薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2018年5月11日出願の米国仮特許出願第62／670，323号の優先権による利益を主張するものであり、該出願の開示は、あたかもその全体が本明細書に記載されるように、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示は、新しい化合物及び組成物、並びに疾患の処置のための医薬品としてのそれらの用途に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

30

酵素KDM1A（リシン特異的デメチラーゼ1、LSD1、フラビン含有アミノオキシダーゼドメイン含有タンパク質、AOF2、BRAF35-HDAC複合体タンパク質BHCl10、FAD結合タンパク質BRAF35-HDAC複合体としても既知）の阻害は、それらの適切な生理学的機能を回復させ、又は全体としての組織、臓器若しくは患者の生理学的機能を回復させるのに十分に、細胞内の遺伝子発現を変化させ得る。これは、例えば、いくつかの癌細胞及び遺伝性疾患における場合のように、病理学的にサイレンシングされた1つ又は複数の遺伝子の転写を増強するか、又は病理学的状態に関与する1つ又は複数の遺伝子の転写を低下させることによって達成され得る。従って、KDM1Aの阻害は、疾患、例えば癌、並びに遺伝性疾患、例えばウィルソン病、心筋症、及び異常ヘモグロビン症の処置に有用であろう。

40

【0 0 0 4】

遺伝子発現は、RNAポリメラーゼII転写装置のDNA鋳型への動員を介して調節される。この大きい多タンパク質複合体がDNA転写の開始点の付近又は開始点に到達し、遺伝子の全コード領域を通して進行する可能性は、部分的には、プロモーター及びエンハンサーと呼ばれる特定のDNA配列、転写の開始点付近におけるDNA配列の改変、DNAに結合したタンパク質、並びにDNA鋳型自体のトポロジーにより決定される。タンパク質コード遺伝子のRNA合成の可能性を高める因子は、転写因子として既知であり、そのいくつかは、全てのタンパク質コード遺伝子の転写に関与し、またいくつかは、個々の遺伝子の転写に特異的である。

【0 0 0 5】

50

転写制御の1つの主要な機構は、転写を活性化又は完了し得るタンパク質への転写調節領域の物理的到達性を制限することからなる；プロモーター又はエンハンサーDNA配列に結合したタンパク質は、活性化因子がこれらのDNA配列に結合することを妨げ、転写開始又は活性化された進行するRNAポリメラーゼ複合体の伸長の減少をもたらし得る。同様に、鋳型DNAが、鋳型上でのRNAポリメラーゼの着実な進行を可能にするのに十分に巻き戻すことを可能にしないトポロジー的制約もまた、転写速度を制限するように機能する。

【0006】

インビボでのDNA鋳型を用いたRNA合成に影響を与える最も重要な一般的因子は、他の因子の中でも、転写のためのDNA鋳型のトポロジー、及びRNAポリメラーゼ複合体によるその到達性を制御するヒストンタンパク質の修飾である。ヒストンタンパク質の小さいファミリーH2A、H2B、H3及びH4は、組み合わされて、その上にDNAがDNAの長さに沿ってヌクレオソームと呼ばれる規則的な反復構造に空間的且つトポロジー的に組織化される、ヒストンオクタマーと呼ばれる足場を形成する。ヒストン、他のタンパク質、様々なRNA及びDNAの集合体は、クロマチンと呼ばれる。DNA及びヒストンの両方は、転写を増強又は抑圧する効果を伴って、他のタンパク質を誘引及び結合又は撃退するように、化学的に修飾される。

【0007】

標準型DNA塩基の置換に関与しない転写及び複製の調節に影響を与えるDNA及び関連RNA及びタンパク質の修飾は、エピジェネティックと称される。このエピジェネティックの影響は、4つのDNA塩基自体の可逆的な化学的修飾、又はDNAと関連したクロマチンタンパク質及びRNAへの翻訳後化学変化を含む。これらのエピジェネティックプロセスは、遺伝子の発現の活性化又はサイレンシングにおいて中心的な役割を果たすことができ；加えて、エピジェネティック修飾は、生物の生涯にわたって維持され得、又は細胞内若しくは細胞外のいずれかで内部に由来する特定の生化学的シグナルに応答して動的に修飾され得る。これらのクロマチン変化は、迅速に起こり又は非常に安定であり得、例えば、遺伝子発現のホルモン誘導の間、特定の遺伝子座におけるクロマチン構造は、数秒以内に急激に変化して最大の転写を可能にすることができ、又はクロマチン構造は改変されて遺伝子発現を完全に抑制することができ、このクロマチンの状態は、複数の細胞分裂にわたって、更には経世代的に安定に維持され得る。

【0008】

5'位のシトシンのメチル化は、通常のDNA塩基修飾であり、これは次いで、転写抑制に関連する場合が最も多いタンパク質のクラスによって認識される。同様に、ヒストンタンパク質は、化学的に修飾されているが、より多様な化学的付加物を有し、その各々は、単独で又は組み合わせて、近くの遺伝子の転写を増強又は抑制する。これらのヒストン修飾には、中でも、メチル化、アセチル化、スモイル化、リン酸化、ユビキチン化、及びミリストイル化が含まれ、これらは他のクロマチン関連タンパク質によって認識され、これは次いで転写速度及びDNA複製に影響を与える。遺伝子発現の動的状態及び関連するクロマチン状態は、ヒストン修飾が永続的なものではなく、個体発生、生体期及び環境の変化の影響の特定の時間に、特定の遺伝子産物に対する細胞の必要性に応じて付加及び除去されることを示唆している。実際に、ヒストンの特定の化学的修飾は、各々、特定の部位に作用する酵素のクラスにより行われる。これらのヒストン修飾酵素は、厳密な調節を受けている。これらの酵素は、それらの活性を阻害する化合物によって潜在的に標的化され得、その結果、治療的様式にて遺伝子発現を変化させる。

【0009】

ヒストンメチル化の状態の変化は、現在、細胞周期及び成長の正常な調節、DNA損傷及びストレスに対する応答、並びに分化を含む出生前発達において重要な役割を果たすことが知られている。癌等の病理学的状態は、ヒストン修飾のパターンの変化、及びクロマチン修飾酵素を含むヒストン修飾タンパク質の調節不全に関連している。ヒストン修飾を密接に調節する必要性は、ヒストンメチル化状態と、加齢を含むヒト病的状態との関連に

10

20

30

40

50

より証明されている。

【0010】

ヒストンメチル化は、3つの塩基性アミノ酸残基ーリシン（K）、アルギニン（R）及びヒスチジン（H）のいずれかで起こり得る。4位（H3K4）、9位（H3K9）、27位（H3K27）、36位（H3K36）及び79位（H3K79）のリシン上のヒストンH3のメチル化は、遺伝子発現に影響を与えるヒストン修飾の中で最もよく研究されている。4位のヒストン3（H3）上のリシントリメチル化（Kme3）（H3K4me3）は、一般に、遺伝子発現の活性化に関連するヒストンマークである一方、H3K9me1又はH3K27me3は、遺伝子転写の抑制に関連する。H3K4me1は、遺伝子転写のDNAエンハンサーに関連し、H3K4me3は、遺伝子プロモーター活性に関連する。同様に、H3K4のメチル基の喪失は、遺伝子発現の抑制に関連している。従って、H3K4におけるメチル基の付加及び除去は、遺伝子転写スイッチを構成する。リシンは、モノー、ジー又はトリメチル基で修飾することができ、各修飾は、その部位でのそれらの特異的メチル化修飾を認識する異なるタンパク質の誘引により、異なる生物学的効果を有することも明らかである。

10

【0011】

ヒストンメチル化の状態の調節の重要な側面は、特定の遺伝子座へのメチルトランスフェラーゼ及びデメチラーゼの動員である。転写因子を含むDNA配列特異的結合タンパク質は、これらのメチル転移酵素と結合するタンパク質複合体の集合体を介して、この動員を担うタンパク質の1つのクラスである。よく研究されている例は、TRE DNA配列を認識する転写因子を介して、H3K4メチルトランスフェラーゼ、TRXを特定の遺伝子に動員するキロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）のトリスロラクス（trithorax）群（TrxG）応答エレメント（TRE）である。

20

【0012】

ヒストンメチル化マークは、多様なタンパク質群のメチル結合ドメインによって認識される。これらのドメインには、PHDフィンガー、WD40及びアンキリン反復、CW及びPWWPドメイン、並びにタンパク質のロイヤルスーパーファミリーが含まれる。これらのタンパク質は、次いで、どの更なる活性がクロマチン部位に動員されるかを決定し、最終的には、ある遺伝子座における転写の状態を決定する。実際、どのメチル認識タンパク質がマークされたヒストンに結合するかによって、同じメチルリシン修飾が転写に反対の効果をもたらすことがある。H3K4me2及びH3K4me3は、転写活性化に関連しているが、PHDドメイン含有コリプレッサータンパク質、成長阻害ファミリーメンバー2（ING2）が結合すると、関連するヒストンデアセチラーゼ複合体が安定化されて遺伝子発現を抑制する。このように、メチルリシンヒストン修飾を認識するこれらのエフェクタータンパク質は、転写活性のレベルに有意に影響を与える。

30

【0013】

クロマチンの状態を修飾することによって遺伝子発現を選択的に変化させる能力は、有益性を提供し得る遺伝子の発現を誘導又は脱抑制する新規な治療戦略を可能にし、特に、いくつかの癌の場合のように病理学的機構により発現が抑制されているか、又は生理学的機構により抑制されているが、脱抑制は、相補的機能を有するパラログス遺伝子における変異を表現型的に抑制し得る遺伝子に対して、そのような遺伝子の発現を誘導又は脱抑制する。

40

【0014】

ゲノム内の多くの遺伝子は、遺伝子重複の結果として遺伝子ファミリーのメンバーである。これらの遺伝子は、互いにパラログと呼ばれる。遺伝子重複に続いて、2つの遺伝子の発現パターンは、部分的には遺伝子量の影響を制御するために、別個の方法で進化するのであろう。遺伝子重複に続いて、自然に起こる変異とそれに続くヌクレオチド配列の選択から生じるランダムな遺伝的浮動が、通常、重複遺伝子の非コード領域、しばしば転写調節領域に最初に観察される。調節配列におけるDNA変化は、遺伝子発現の任意の又は全ての側面、即ち、発現の大きさ、その発生時期、ホルモン又は代謝シグナルを含む細胞外

50

の刺激による誘導、及び発現が制限される細胞タイプに影響を与え得る。進化的時間の中で重複が最近であり、自然選択によって高度のタンパク質コード配列の類似性が維持されている例では、一方のパラログである遺伝子Aの遺伝子産物は、同じ細胞内で遺伝子Aの発現が制限されていない場合、他方のパラログである遺伝子Bの病理学的喪失又はサイレンシングを補完することができる。

【0015】

遺伝子発現のパターンを変化させることは、パラログ遺伝子の発現の増強がパラログの変異によって引き起こされる表現型を「救済」する遺伝学的状態に対して、極めて大きな治療的利益をもたらす可能性がある。これは、自己遺伝子相補性と呼ばれ得る。ATP7Bの変異に起因するウィルソン病の場合、近縁の銅輸送体タンパク質であるATP7Aの薬理的誘導による発現の増強は、別の銅輸送体であるATP7Bの変異を救済する可能性がある。各銅輸送体タンパク質の基本的な機能は保たれているが、共通の祖先遺伝子の重複に続いて、これら2つの遺伝子の発現は、空間的に分離されており、一方は腸細胞に、他方は肝細胞に局限している。これは、同じ細胞又は組織内で適切に発現される場合に、1つの遺伝子が2つ目の遺伝子の喪失を補完することができる、パラログ遺伝子の多くの例の1つである。

【0016】

パラログ遺伝子ファミリーの注目すべき例は、ヘモグロビンの α 及び β サブユニットをコードする、よく研究されているグロビン遺伝子の α 及び β ファミリーである。遺伝子重複によって各々生じた5つの β 様遺伝子は、第16染色体上で互いに隣り合って配列され、各遺伝子は、ヒトの胚及び胎児の発生の9ヶ月間を通して時期特異的に転写される。5つの β 様グロビンタンパク質は、高度のタンパク質配列類似性を共有しているため、 β 様グロビンファミリーの他の4つのサブユニットメンバーのいずれかの発現が適切であれば、成体 β グロビン遺伝子を不活性化する遺伝子変異は、臨床的にサイレントになり得る。特定の胚及び胎児 β 様グロビン遺伝子の各々の発現の活性化及びその後の転写サイレンシングは、部分的には、エピジェネティック機構によって調節されている。エピジェネティックなサイレンシングの薬理的な操作を介した他の β 様遺伝子の1つ以上の転写誘導による、重症型サラセミア又は鎌状赤血球貧血等の疾患の原因となる変異である β グロビン遺伝子の変異の救済は、臨床的に有益であろう。変異遺伝子又は病理学的にサイレンシングされた遺伝子の機能的に相補的なパラログの薬理的薬剤による自己活性化は、変異遺伝子を野生型（正常）コピーに置き換え又は修復するよりも、より成功的な治療戦略となり得る。

【0017】

治療効果に対するヒストン修飾の活性の影響への関心は、エピジェネティック制御下にある特定の遺伝子の発現が、メチル化等のエピジェネティックなマークを変化させることによって変化し得るという観察から導き出される。癌の場合、ヒストンデメチラーゼの過剰発現と同時の特定のヒストンメチル化マークの消失は、癌の再発に関連しており、その予後は、より不良である。これらの研究は、特定の腫瘍抑制遺伝子がメチル化修飾の喪失によってサイレンシングされ、その結果、腫瘍性細胞の生存及び増殖能が増強されることを示唆している。このことから、ヒストンデメチラーゼ活性の阻害は、治療的価値を有するのではないかと命題が導かれた。

【0018】

KDM1A（リシン特異的デメチラーゼ1（LSD1）又はAOF2又はBHC110としても知られる）は、記載される特定のリシンデメチラーゼ活性を有する最初の酵素であり、ヒストン修飾が永久的ではなく可逆的であることを明確に示している。そのデメチラーゼ基質のうち、KDM1Aは、H3K4me1又はme2及びH3K9me1又はme2の酸化的脱メチル化を触媒するが、基質H3K4me3は触媒しないヒストンH3リシンデメチラーゼである。この酵素は、p53及びGfi1等の非ヒストンタンパク質も脱メチル化する。KDM1Aは、他のモノアミン（MAO）及びポリアミンオキシダーゼ阻害剤と同様に、フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）依存的にH3Kme基質を

脱メチル化するアミノキシダーゼドメインを含む。実際、MAO酵素の非特異的阻害剤は、KDM1Aのデメチラーゼ活性を阻害することができる。

【0019】

KDM1Aは、ウィルムス腫瘍、小細胞肺、膀胱、前立腺、乳房、頭頸部、結腸、及び卵巣癌を含む多くのヒト癌において過剰発現し、より頻繁な再発に関連する。KDM1Aは、前立腺癌ではアンドロゲン受容体、乳癌ではエストロゲン受容体、神経芽細胞腫ではTLX受容体を介した転写調節に必要である。KDM1A発現のノックダウンは、癌細胞の増殖を減少させる。KDM1Aは、ER陰性乳房を含む核ホルモン受容体非依存性の癌細胞でも過剰発現する。KDM1Aの強力で選択的な低分子阻害剤は、KDM1A活性が過剰に存在するこれらの癌及び他の癌の処置に有用であるはずである。

10

【0020】

クロマチンの構造及び状態はまた、病原性ウイルスが宿主DNAに挿入し、転写及び複製を受ける能力に影響を与え得る。 α ヘルペスウイルス単純ヘルペスウイルス(HSV)及び水痘帯状疱疹ウイルス(VSV)による感染は、ウイルスコード転写因子を用いて、KDM1A及びヒストンH3K4メチルトランスフェラーゼSet1又はMLLファミリーメンバーを含む宿主HCF-1共活性化因子複合体を動員することにより、宿主細胞の感染後にクロマチンのリモデリングを達成して、転写抑制マークを有するヒストンを含むヌクレオソームの急速な沈着に対抗する。HSV1に感染した細胞におけるKDM1Aの阻害は、HSV IE遺伝子発現を阻害し、溶菌感染を抑制し、ウイルス量を減少させることが実証されている。同様に、KDM1Aを阻害すると、ヒトサイトメガロウイルス及びアデノウイルスに感染した細胞における前初期遺伝子の発現が減少することから、ウイルスの病因におけるKDM1Aのより広い役割が示唆される。

20

【0021】

KDM1A活性が特定の遺伝子の転写に及ぼす影響は、DNA結合タンパク質を介した特定の遺伝子プロモーター領域へのKDM1Aの動員に依存している。アンドロゲン依存性遺伝子発現の場合、KDM1Aは、アンドロゲン応答性遺伝子のプロモーターのDNA結合部位を特異的に標的とするアンドロゲステロイド受容体に関連する。このように、KDM1Aと結合するタンパク質は、染色体上のどこにデメチラーゼ活性が標的となるかを決定する。CoREST、CtBP、NuRD、BRAF35複合体、DNMT1、MTA1/2、Mi2 β 、RbAp46/48、HDAC1、2、及び3、TIF1 β 、Blimp-1、ZNF217、及びZNF198を含む多くのタンパク質は、KDM1Aと相互作用することが報告されており、これらのサブセットは、より大きい、場合によっては、互いに排除する複合体を形成する。他の因子の中でもDNMT1及びNuRDも含むことができるKDM1A/CoREST複合体は、特定の遺伝子の発現の抑制に特に重要である。

30

【0022】

KDM1Aは、部位特異的転写因子を介して遺伝子のプロモーター領域に動員される。そのような因子には、とりわけ、アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体 α 、Snail1、Slug、HIV Tat、ZEB1、RBP-J、PIT1、REST、NR2C1、NR2C2及びGfi1bのアイソフォームが含まれる。これらの転写因子は、KDM1Aを動員して、細胞型及び特定の転写因子に依存して、遺伝子発現の活性化又は遺伝子発現のサイレンシングに関与することができる。

40

【0023】

クロマチンの状態を調節する酵素活性の多くは、アロステリックに影響され、又は補助因子として代謝中間体、メディエーター、又は細胞代謝の最終産物を必要とする。遺伝子発現と代謝の間のこれらの分子間関係は、遺伝子発現を調節する機構と栄養素を含む外部及び内部の細胞環境とを連結するシグナル伝達経路を細胞に提供する。この細胞感知は、歴史的代謝状態及び環境条件のエピジェネティック記憶を構成する遺伝子発現パターンに対する短期及び長期の調整の両方を変化させることができる。例えば、長鎖脂肪酸代謝の産物で、飢餓時又は長時間の労作時に哺乳類にとって主要なエネルギー源となる β ヒドロ

50

キシ酪酸は、クラスⅠヒストンデアセチラーゼ（HDAC）を阻害するが、クラスⅡb HDACは阻害しない。このように、飢餓及び栄養失調の影響は、エピジェネティックにコードされ、保存され得る。アセチル補酵素A、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）及び α -ケトグルタル酸も、ヒストンのメチル化及びアセチル化状態に影響を及ぼす。

【0024】

フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）は、KDM1Aに必要な補助因子である。FADは、NAD及びNADPと共に、細胞レドックスセンサーとして作用する。KDM1Aは、一時的にFADをFADHに変換し、その後、電子アクセプター（おそらくO₂及びその他）は、FAD及びH₂O₂を再生することによって触媒サイクルを完了する。従って、細胞レドックス状態は、FADH及び他の電子受容体を酸化するその能力の両方によって、KDM1A活性に影響を及ぼす。一般的な意味では、クロマチン状態、ひいては遺伝子発現は、代謝中間体の様々な濃度によって変化し得、KDM1Aの特定の場合には、その活性は、細胞のエネルギー経済の関数としてその濃度が変動するFADに完全に依存する。加えて、KDM1Aの阻害は、血清グルコースを低下させ、肝臓グリコーゲンを減少させ、強力なインスリン分泌促進物質であることが示されている。従って、KDM1A活性の医薬操作は、メタボリック症候群、脂質異常症、糖尿病、肥満、食欲不振、発育不全、悪液質、リポジストロフィー、及び脂肪性肝炎を含む細胞のエネルギー状態の病理学的異常を表す疾患の処置に有用であることが証明され得る。

【0025】

ステロイドホルモンであるエストラジオール及びテストステロン及び関連化合物は、正常な発達と、腫瘍細胞の成長がホルモンシグナル伝達に依存する乳癌及び前立腺癌等の病理学的状態との両方において重要な役割を果たす。ステロイドホルモンの生物学的作用は、特定のDNA結合部位に動員される転写因子として機能する、構造的及び機能的に異なるリガンド結合受容体によって媒介される。リガンドが結合したステロイド受容体は、ホルモン効果の主要な転写調節因子として作用する。全てのステロイド依存性ホルモンの遺伝子発現の転写活性化は、クロマチン構造と補助因子の存在に依存している。エストロゲン受容体は、例えば、補助因子SRC1、SRC2、AIB1、PELP1、CBP、p300、PCAF、CARM1、PRMT1及びコリプレッサー、例えばNCoR、SMRT及びMTA1を使用する。ホルモン刺激に対する転写応答は、これらの補助因子及びリプレッサーの相互作用、並びにクロマチンの状態、特に、共調節因子に関連するヒストン修飾酵素によるヒストンの修飾に依存する。エストロゲン及びアンドロゲンホルモン刺激の両方は、局所的なヒストンのアセチル化、リン酸化及びメチル化状態を変化させる標的遺伝子のプロモーターにおけるいくつかのヒストン修飾を誘導する。ホルモン応答性遺伝子の最大転写速度に影響を及ぼすためには、KDM1A活性が必要である。従って、KDMA1は、腫瘍細胞のホルモン依存性を鈍化又は除去することにおいて、医薬品の治療標的として有用であることが証明されるはずである。この同じ治療論理は、転写を促進するのに十分にクロマチン状態を変化させるために、その転写活性化が部分的又は完全にKDM1A活性に依存している他のリガンド依存性転写因子にも当てはまる—これらの例としては、ビタミンD、レチノイド及び脂質活性化受容体が挙げられる。

【0026】

クロマチン状態を変化させるタンパク質、一般には酵素に直接、又は間接的に作用する、遺伝子発現を変化させる効果を有する多数の治療剤が同定されている。それらの作用の正確な機構は、完全には解明されていないが、特定の遺伝子発現の活性化に関与するタンパク質複合体の理解からそれらの機構を推測することができる。これらの薬剤には、DNMT1又は γ グロビンプロモーターのようなサイレンシングされた遺伝子のプロモーター部位にて存在し及び活性であることが知られている他のDNAメチルトランスフェラーゼを阻害する5'-アザシタジン及び5'-アザ-2'-デオキシシチジン（デシタビン）；ポリノスタット及びパノビノスタット又はヒストンデアセチラーゼ（HDAC）酵素の他の阻害剤；ヒドロキシ尿素（HU）、バルプロ酸及び酪酸ナトリウム及びその類似体（各々が

10

20

30

40

50

オーファン核受容体の活性を妨害する可能性がある）が含まれる。これらの薬剤の全ては、主に腫瘍性疾患の管理においていくつかの臨床使用を有する。他の病態に対するこれらの薬剤のいくつかの臨床的有用性が示されているが、これらの薬剤は、その中等度の治療効果及び毒性のため、広く採用されていない。

【0027】

遺伝子プロモーターに結合したタンパク質複合体に常在するいかなる酵素活性も阻害する薬剤の使用は、 γ グロビン遺伝子発現の抑制を破壊し、ヘモグロビン F (HbF) としても知られる胎児ヘモグロビンレベルの増加をもたらす可能性がある。このような標的は、特定のタンパク質-タンパク質接触の界面のいずれか、例えば、NuRD 複合体及び KDM1A；例えば、NR2C1 及び NR2C2 の DNA 結合認識ドメイン；例えば、NR2C1 及び NR2C2 のリガンド結合ドメイン；リシンデメチラーゼ、例えば KDM1A 等の酵素活性；ヒストンデアセチラーゼ (HDAC)、例えば、HDAC1、2、又は 3；DNA メチルトランスフェラーゼ、例えば、DNMT1 を含む。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

例えば、癌の場合、適切なアポトーシスを含む、細胞若しくは組織の正常な生理学的機能を回復させるのに十分な、又は、病理学的状態を抑制するために 1 つ以上の遺伝子の発現を十分に誘導することによって、細胞、組織、臓器若しくは生物の病理学的表現型を変化させるのに十分な、細胞及び組織の遺伝子発現を変化させるための組成物及び方法が依然として必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

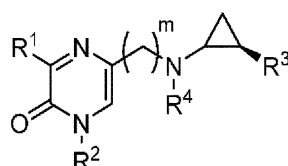
【0029】

従って、本発明者らは、KDM1A 活性に関連した疾患の処置のための新しい化合物、組成物及び方法を本明細書に開示する。

【0030】

実施形態 1：構造式 I を有する化合物：

【化 1】



30

又はその塩若しくはエステルが本明細書に提供され、式中：

m は、0、1、2、3、及び 4 から選択され；

R¹ は、窒素含有ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換され；

R² は、H であり、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁶ 基で置換され；

40

R³ は、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁷ 基で置換され；

各 R⁴ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルから独立して選択され；

各 R⁵ は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、COR⁸、CONR⁸R⁹、COOR⁸、NHCOR⁸、NHCONR⁸R⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、NH SO₂R⁸、及び SO₂NR⁸R⁹ から独立して選択され；

各 R⁶ は、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルスルホニルアリール、アルケニル、ア

50

ルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアリール、アルコキシアリール、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコキシアリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 NHSO_2R^8 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 NHCOR^8 、 NHCONHR^8 、 CONHR^8 、及び CONR^8R^9 から独立して選択され；

各 R^7 は、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択され；

R^8 及び R^9 は、水素、アリール、及び低級アルキルから独立して選択され；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって窒素含有ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール環を形成してもよく、これは任意選択的に低級アルキルで置換されている。

10

【0031】

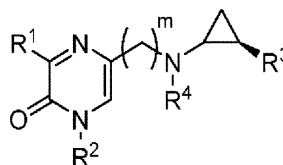
本明細書に開示される特定の化合物は、有用なKDM1A阻害活性を有し得、KDM1Aが活性な役割を果たす疾患又は状態の処置又は予防に使用することができる。従って、広い態様において、特定の実施形態は、1つ以上の本明細書に開示される化合物を、薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物、並びに化合物及び組成物の作製及び使用方法も提供する。特定の実施形態は、KDM1Aを阻害する方法を提供する。他の実施形態は、KDM1A媒介性障害の処置を必要とする患者におけるそのような処置のための方法であって、治療的有效量の本開示による化合物又は組成物を前記患者に投与することを含む、方法を提供する。KDM1Aの阻害により寛解される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書に開示される特定の化合物の使用も提供される。

20

【0032】

実施形態2：構造式Iaを有する化合物：

【化2】



又はその塩若しくはエステルも本明細書に提供され、式中：

30

m は、0、1、2、3、及び4から選択され；

R^1 は、窒素含有ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^5 基で置換され；

R^2 は、Hであり、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^6 基で置換され；

R^3 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^7 基で置換され；

各 R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルから独立して選択され；

40

各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 COR^8 、 CONR^8R^9 、 COOR^8 、 NHCOR^8 、 $\text{NHCONR}^8\text{R}^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 NHSO_2R^8 、及び $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ から独立して選択され；

各 R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルスルホニルアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアリール、アルコキシアリール、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコキシアリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 NHSO_2R^8 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 NHCOR^8 、 NHCONHR^8 、 CONHR^8 、及び CONR^8R^9 から独立して選択され；

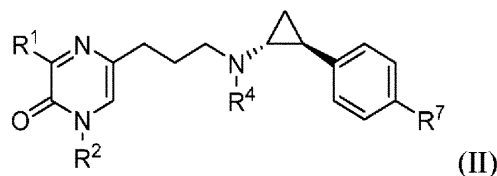
50

各 R^7 は、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択され；
 R^8 及び R^9 は、水素、アリール、及び低級アルキルから独立して選択され；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって窒素含有ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール環を形成してもよく、これは任意選択的に低級アルキルで置換されている。

【0033】

実施形態3：構造式IIを有する化合物：

【化3】



10

又はその塩若しくはエステルも本明細書に提供され、式中：

R^1 は、窒素含有ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^5 基で置換され；

R^2 は、Hであり、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^6 基で置換され；

20

各 R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルから独立して選択され；

各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、及び $SO_2NR^8R^9$ から独立して選択され；

各 R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルスルホニルアリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアリール、アルコシアリール、アリール、アリールオキシ、アラールキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、アルコキシ、アルコシアリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $NHSO_2NHR^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONHR^8$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択され；

30

各 R^7 は、水素、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択され；

R^8 及び R^9 の各々は、水素、アリール、及び低級アルキルから独立して選択され；又は R^8 及び R^9 は、一緒になって窒素含有ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリール環を形成してもよく、これは任意選択的に低級アルキルで置換されている。

【0034】

特定の実施形態では、 R^1 は、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アゼチジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、及び2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、任意選択的に1、2、又は3つの R^5 基で置換されている。

40

【0035】

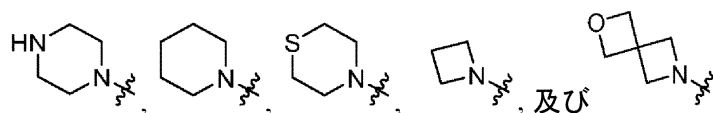
特定の実施形態では、 R^1 は、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アゼチジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、及び2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、任意選択的に1又は2つの R^5 基で置換されている。

【0036】

特定の実施形態では、 R^1 は

50

【化 4】

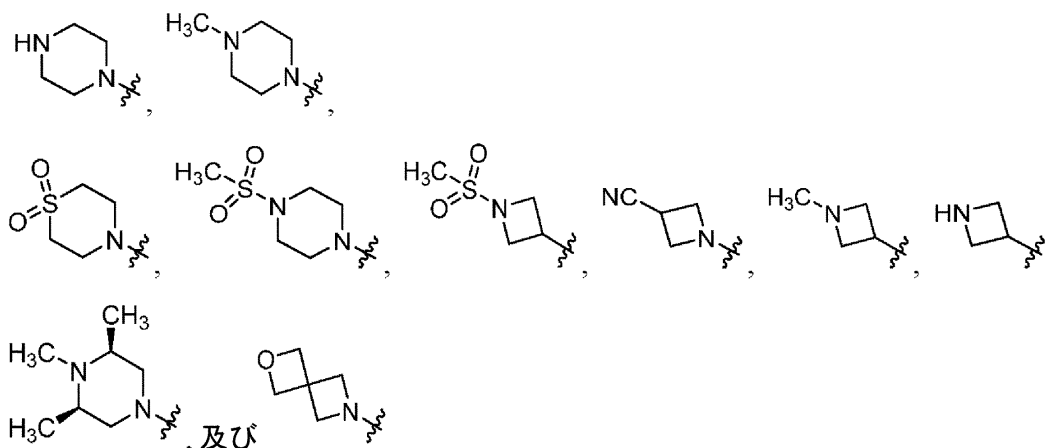


から選択され、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^5 基で置換されている。

【0037】

特定の実施形態では、 R^1 は

【化 5】



から選択される。

【0038】

特定の実施形態では、 R^2 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1 又は 2 つの R^6 基で置換されている。

【0039】

特定の実施形態では、 R^2 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1 つの R^6 基で置換されている。

【0040】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1 又は 2 つの R^6 基で置換されている。

【0041】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1 又は 2 つの R^6 基で置換されている。

【0042】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1 つの R^6 基で置換されている。

【0043】

特定の実施形態では、 R^2 は、水素である。

【0044】

特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。

【0045】

特定の実施形態では、各 R^6 は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シアノ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $NHSO_2NHR^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 NH

10

20

30

40

50

COR^8 、及び NHCONHR^8 から独立して選択される。

【0046】

特定の実施形態では、各 R^6 は、ハロゲン、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、 SO_2R^8 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{NHR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 NHCOR^8 、及び NHCONHR^8 から独立して選択される。

【0047】

特定の実施形態では、各 R^7 は、水素及びフッ素から独立して選択される。

【0048】

特定の実施形態では、 R^7 は、フッ素である。

【0049】

以下の実施形態も提供される：

【0050】

実施形態4： R^3 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルから選択され、そのいずれかは、1、2、又は3つの R^7 基で置換されている、実施形態1の化合物。

【0051】

実施形態5： R^3 は、任意選択的に1、2、又は3つの R^7 基で置換されたフェニルである、実施形態4の化合物。

【0052】

実施形態6： R^3 は、任意選択的に1又は2つの R^7 基で置換されている、実施形態1、4及び5のいずれか1つの化合物。

【0053】

実施形態7： R^3 は、1又は2つの R^7 基で置換されている、実施形態6の化合物。

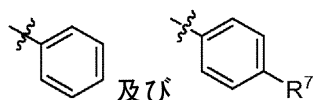
【0054】

実施形態8： R^3 は、任意選択的に1つの R^7 基で置換されている、実施形態6の化合物。

【0055】

実施形態9： R^3 は、

【化6】



から選択される、実施形態6の化合物。

【0056】

実施形態10：各 R^7 は、 NH_2 、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択される、実施形態1及び4～9のいずれか1つの化合物。

【0057】

実施形態11：各 R^7 は、シアノ及びハロから独立して選択される、実施形態10の化合物。

【0058】

実施形態12：各 R^7 は、臭素、塩素、及びフッ素から独立して選択される、実施形態11の化合物。

【0059】

実施形態13： R^7 はフッ素である、実施形態12の化合物。

【0060】

実施形態14： R^3 は、 R^7 基で置換されていない、実施形態6の化合物。

【0061】

実施形態15：各 R^7 は、 NH_2 、シアノ、ハロ、及びヒドロキシから独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる、実施形態 3 の化合物。

【0062】

実施形態 16：各 R^7 は、シアノ及びハロから独立して選択される、実施形態 15 の化合物。

【0063】

実施形態 17：各 R^7 は、臭素、塩素、及びフッ素から独立して選択される、実施形態 16 の化合物。

【0064】

実施形態 18： R^7 はフッ素である、実施形態 17 の化合物。

【0065】

実施形態 19： R^3 は

【化 7】

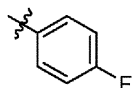


である、実施形態 17 の化合物。

【0066】

実施形態 20：適切な場合、置換 R^7 を有する R^3 は、

【化 8】



である、実施形態 17 の化合物。

【0067】

実施形態 21： R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^6 基で置換されている、実施形態 1 及び 3～20 のいずれか 1 つの化合物。

【0068】

実施形態 22： R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルメチル、ヘテロシクロアルキルメチル、アリールメチル、及びヘテロアリールメチルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^6 基で置換されている、実施形態 21 の化合物。

【0069】

実施形態 23： R^2 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、及びヘテロアリールメチルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^6 基で置換されている、実施形態 22 の化合物。

【0070】

実施形態 24： R^2 は、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、及びピラジニルメチルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R^6 基で置換されている、実施形態 23 の化合物。

【0071】

実施形態 25： R^2 は、任意選択的に 1 又は 2 つの R^6 基で置換されている、実施形態 1～24 のいずれか 1 つの化合物。

【0072】

実施形態 26： R^2 は、1 又は 2 つの R^6 基で置換されている、実施形態 25 の化合物。

10

20

30

40

50

【0073】

実施形態27： R^2 は、任意選択的に1つの R^6 基で置換されている、実施形態25の化合物。

【0074】

実施形態28： R^2 は、1つの R^6 基で置換されている、実施形態27の化合物。

【0075】

実施形態29：各 R^6 は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、アリーロキシ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シアノ、アルコキシ、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $NHSO_2NHR^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONHR^8$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される、実施形態1～28のいずれか1つの化合物の化合物。

10

【0076】

実施形態30：各 R^6 は、ハロゲン、アルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シアノ、アルコキシ、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される、実施形態29の化合物の化合物。

【0077】

実施形態31：各 R^6 は、フルオロ、クロロ、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、シアノ、アルコキシ、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $CONHR^8$ 、及び $CONR^8R^9$ から独立して選択される、実施形態30の化合物の化合物。

20

【0078】

実施形態32： R^8 及び R^9 の各々は、水素及び C_{1-4} アルキルから独立して選択される、実施形態1～31のいずれか1つの化合物の化合物。

【0079】

実施形態33： R^8 及び R^9 の各々は、水素及びメチルから独立して選択される、実施形態32の化合物の化合物。

【0080】

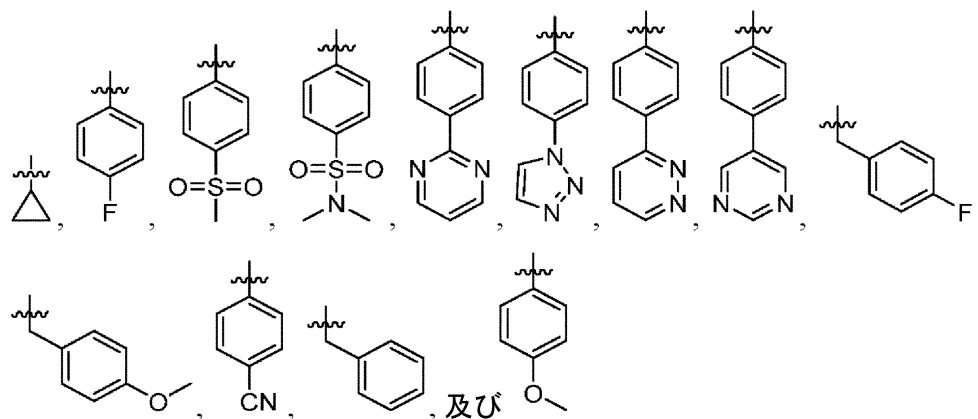
実施形態34： R^2 は、 R^6 基で置換されていない、実施形態27の化合物。

【0081】

実施形態35：適切な場合、置換 R^6 を有する、また適切な場合、置換 R^8 及び R^9 を更に有する R^2 は：

30

【化9】



40

から選択される、実施形態1～18のいずれか1つの化合物。

【0082】

実施形態36： R^2 はHである、実施形態1～18のいずれか1つの化合物。

【0083】

実施形態37： R^1 は、5～7員の窒素含有ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールであり、そのいずれかは、任意選択的に1、2、又は3つの R^5 基で置換されている、実

50

施形態 1～36 のいずれか 1 つの化合物。

【0084】

実施形態 38：R¹ は、5～7 員のヘテロアリールであり、これは任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 37 の化合物。

【0085】

実施形態 39：R¹ は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、及びトリアゾリルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 38 の化合物。

【0086】

実施形態 40：R¹ は、ピリジル、ピリミジニル、及びピラゾリルから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 39 の化合物。

【0087】

実施形態 41：R¹ は、5～7 員の窒素含有ヘテロシクロアルキルであり、これは任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 37 の化合物。

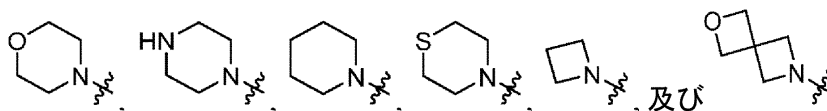
【0088】

実施形態 42：R¹ は、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アゼチジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、及び 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 41 の化合物。

【0089】

実施形態 43：適切な場合、置換 R⁵ を有する、また適切な場合、置換 R⁸ 及び R⁹ を更に有する R¹ は、

【化 10】

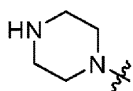


から選択され、そのいずれかは、任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 42 の化合物。

【0090】

実施形態 44：R¹ は、

【化 11】



であり、これは任意選択的に 1、2、又は 3 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 43 の化合物。

【0091】

実施形態 45：R¹ は、任意選択的に 1 又は 2 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 1～44 のいずれか 1 つの化合物。

【0092】

実施形態 46：R¹ は、1 又は 2 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 45 の化合物。

【0093】

実施形態 47：R¹ は、任意選択的に 1 つの R⁵ 基で置換されている、実施形態 45 の化合物。

【0094】

実施形態48：各 R^5 は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、 NH_2 、オキソ、シアノ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NHCOR^8$ 、 $NHCONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $NHSO_2R^8$ 、及び $SO_2NR^8R^9$ から独立して選択される、実施形態1～47のいずれか1つの化合物。

【0095】

実施形態49：各 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 NH_2 、オキソ、シアノ、 $CONR^8R^9$ 、及び SO_2R^8 から独立して選択される、実施形態48の化合物。

【0096】

実施形態50：各 R^5 は、 CH_3 、オキソ、 $CONH_2$ 、及び SO_2CH_3 から独立して選択される、実施形態49の化合物。

10

【0097】

実施形態51： R^5 は、 SO_2CH_3 である、実施形態50の化合物。

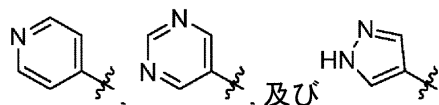
【0098】

実施形態52： R^1 は、 R^5 基で置換されていない、実施形態45の化合物。

【0099】

実施形態53： R^1 は、

【化12】



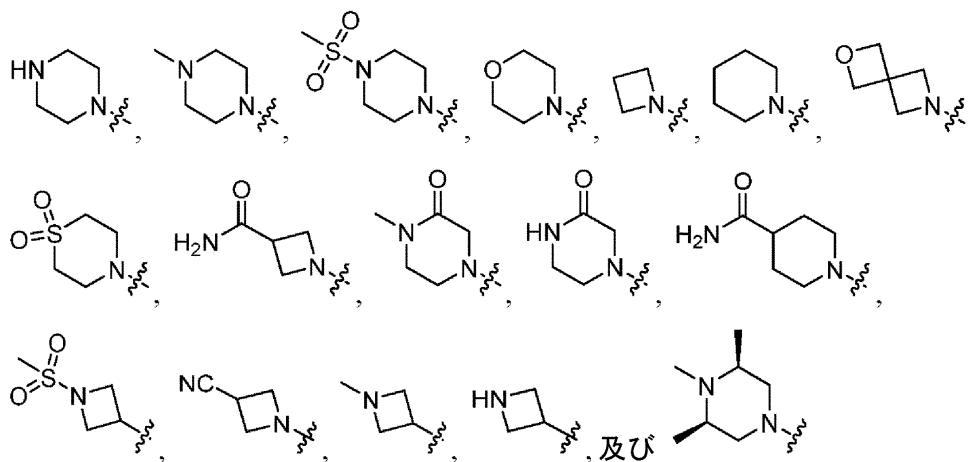
20

から選択される、実施形態38の化合物。

【0100】

実施形態54：適切な場合、置換 R^5 を有する、また適切な場合、置換 R^8 及び R^9 を更に有する R^1 は：

【化13】



30

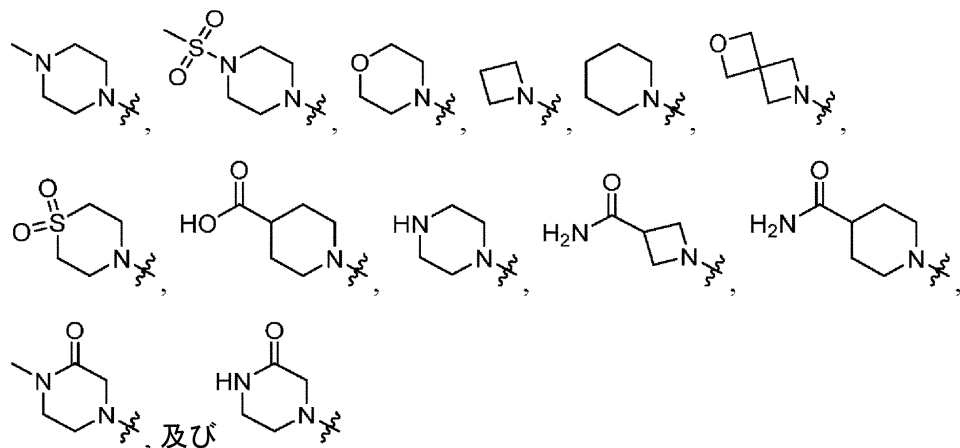
から選択される、実施形態41の化合物。

【0101】

実施形態55：適切な場合、置換 R^5 を有する、また適切な場合、置換 R^8 及び R^9 を更に有する R^1 は：

50

【化 1 4】



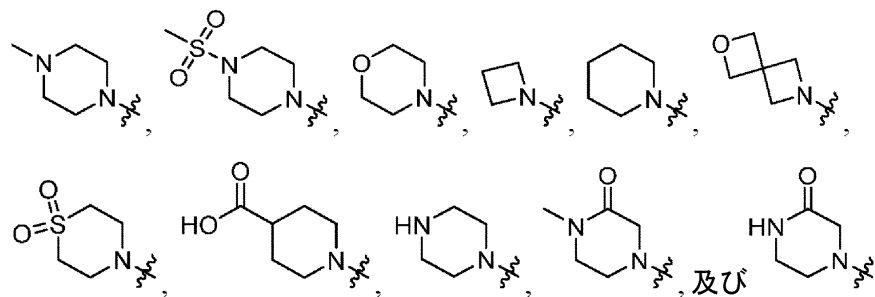
10

から選択される、実施形態 4 1 の化合物。

【0 1 0 2】

実施形態 5 6：適切な場合、置換 R^5 を有する、また適切な場合、置換 R^8 を更に有する R^1 は：

【化 1 5】



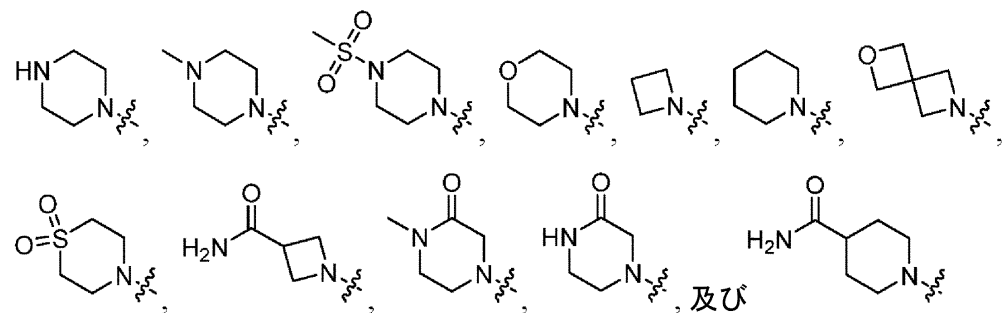
20

から選択される、実施形態 4 1 の化合物。

【0 1 0 3】

実施形態 5 7：適切な場合、置換 R^5 を有する、また適切な場合、置換 R^8 及び R^9 を更に有する R^1 は：

【化 1 6】



40

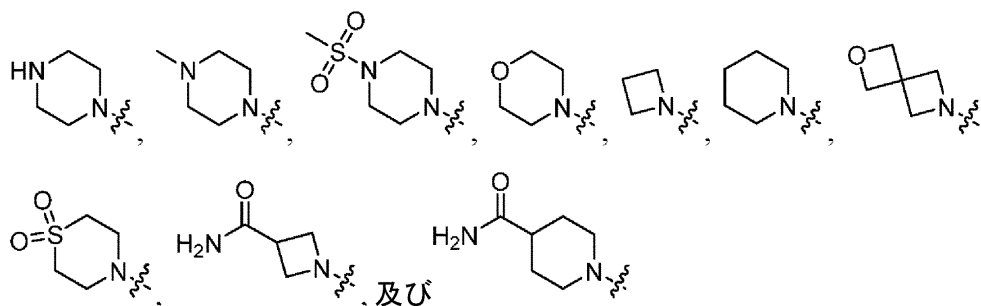
から選択される、実施形態 4 1 の化合物。

【0 1 0 4】

実施形態 5 8：適切な場合、置換 R^5 を有する、また適切な場合、置換 R^8 及び R^9 を更に有する R^1 は：

50

【化 17】



10

から選択される、実施形態 41 の化合物。

【0105】

実施形態 59 : m は、1、2、3、及び 4 から選択される、実施形態 1 ~ 58 のいずれか 1 つの化合物。

【0106】

実施形態 60 : m は、2 及び 3 から選択される、実施形態 59 の化合物。

【0107】

実施形態 61 : m は 2 である、実施形態 60 の化合物。

【0108】

実施形態 62 : m は 3 である、実施形態 60 の化合物。

【0109】

上記の任意の実施形態が、相互に排他的ではないことを条件として、これらの実施形態の任意の 1 つ以上と組み合わせられ得る実施形態も提供される。

【0110】

本明細書で使用される場合、2 つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであると定義される場合、「相互に排他的」である。例えば、2 つの基を組み合わせるシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素である実施形態と相互に排他的である。同様に、1 つの基が CH_2 である実施形態は、同じ基が NH である実施形態と相互に排他的である。

30

【0111】

本明細書に開示される実施例から選択される化合物も提供される。

【0112】

本開示はまた、少なくとも 1 つの KDM1A 機能を阻害する方法であって、KDM1A を、本明細書に記載される化合物と接触させるステップを含む、方法に関する。細胞表現型、細胞増殖、KDM1A の活性、活性 KDM1A により生成される生化学的出力における変化、KDM1A の発現、又は天然結合パートナーとの KDM1A の結合が監視され得る。そのような方法は、疾患の処置、生化学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイ等のモードであり得る。

【0113】

治療的有効量の本明細書に開示されるような化合物、又はその塩を、KDM1A 媒介性疾患の処置を必要とする患者に投与することを含む、KDM1A 媒介性疾患の処置方法も本明細書に提供される。

40

【0114】

特定の実施形態では、疾患は癌である。

【0115】

特定の実施形態では、癌は、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、T 細胞白血病、ウィルムス腫瘍、小細胞肺癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌、頭／頸部癌、結腸癌、及び卵巣癌から選択される。

【0116】

50

本明細書に開示される化合物によって有利に処置される更なる他の障害又は状態は、単独で、又は標準治療、特に悪性細胞中の腫瘍抑制遺伝子を元通りにすることにより腫瘍成長を標的とする薬剤と組み合わせた、過剰増殖疾患、特に癌の予防又は処置を含む。処置又は予防され得る血液学的及び非血液学的悪性腫瘍には、多発性骨髄腫、急性及び慢性白血病並びに造血性増殖性及び腫瘍性障害（骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）を含む）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫（低、中、及び高悪性度）を含む）、並びに脳、頭頸部、乳房、肺（非小細胞肺癌を含む）、生殖器系、上部消化管、脾臓、肝臓、腎臓系、膀胱、前立腺及び結腸直腸の固形腫瘍及び悪性腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。本化合物及び方法はまた、線維症、例えば放射線療法により生じるものの処置に使用することができる。本化合物及び方法は、家族性大腸腺腫症（FAP）又はサルコイドーシスを伴うものを含む、腺腫性ポリープを有する対象を処置し、又はその進行を予防するために使用することができる。非癌性増殖性障害には、更に、乾癬、湿疹、及び皮膚炎が含まれる。

【0117】

特定の実施形態では、疾患は、骨髄性疾患である。

【0118】

特定の実施形態では、骨髄性疾患は、骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、及び慢性骨髄性白血病（CML）から選択される。

【0119】

特定の実施形態では、骨髄性疾患は、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄線維症（MF）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、及び慢性好酸球性白血病（CEL）からなる群から選択される。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、及び骨髄線維症（MF）からなる群から選択される。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、原発骨髄線維症（PMF）及びPV／ET後骨髄線維症から選択される骨髄線維症である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、原発性骨髄線維症（PMF）である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、PV／ET後骨髄線維症である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、本態性血小板血症である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、真性多血症である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、慢性骨髄性白血病である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、慢性好中球性白血病である。特定の実施形態では、骨髄性疾患は、慢性好酸球性白血病である。特定の実施形態では、患者は、ヒトである。

【0120】

特定の実施形態では、疾患は、炎症性疾患である。

【0121】

特定の実施形態では、炎症性疾患は、炎症性腸障害、関節リウマチ、又は全身性エリテマトーデスから選択される。

【0122】

医薬として使用するための、本明細書に開示されるような化合物も本明細書に提供される。

【0123】

KDM1A媒介性疾患の処置のための医薬として使用するための、本明細書に開示されるような化合物も本明細書に提供される。

【0124】

本明細書に開示されるような化合物の医薬としての使用も提供される。

【0125】

KDM1A媒介性疾患の処置のための医薬としての、本明細書に開示されるような化合物の使用も提供される。

【0126】

KDM1A 媒介性疾患の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書に開示されるような化合物も提供される。

【0127】

KDM1A 媒介性疾患の処置のための本明細書に開示されるような化合物の使用も提供される。

【0128】

KDM1A を本明細書に開示されるような化合物、又はその塩と接触させることを含む、KDM1A の処置方法も本明細書に提供される。

【0129】

治療的有効量の本明細書に開示されるような化合物、又はその塩を患者に投与することを含む、患者における効果を達成する方法も本明細書に提供され、ここで効果は、認知機能の強化から選択される。

10

【0130】

治療的有効量の本明細書に開示されるような化合物の投与を含む、対象における KDM1A 媒介性機能の調節方法も提供される。

【0131】

本明細書に開示されるような化合物を、薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物も提供される。

【0132】

特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与用に処方される。

20

【0133】

特定の実施形態では、経口医薬組成物は、錠剤及びカプセル剤から選択される。

【0134】

用語

本明細書で使用される場合、以下の用語は、示されている意味を有する。

【0135】

値の範囲が開示される場合、及び表記「 $n_1 \sim n_2$ 」又は「 n_1 と n_2 の間」が使用される場合（ n_1 及び n_2 は数字である）、特に明記しない限り、この表記は、その数字自体と、それらの間の範囲を含むことが意図される。この範囲は、整数又は末端値の間で連続し及び末端値を含み得る。例として、炭素は整数単位で提供されるため、範囲「2～6個の炭素」は、2、3、4、5及び6個の炭素を含むことが意図される。例として、 $1 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ 、及び間にある全てを含むことが意図される範囲「 $1 \sim 3 \mu\text{M}$ （マイクロモル）」と、任意の数の有効数字（例えば、 $1.255 \mu\text{M}$ 、 $2.1 \mu\text{M}$ 、 $2.9999 \mu\text{M}$ 等）とを比較されたい。

30

【0136】

用語「約」は、本明細書で使用される場合、それが修飾する数値を修飾することが意図され、そのような値を許容誤差の範囲内の変数として示す。データのチャート又は表に示される特定の許容誤差、例えば平均値に対する標準偏差が引用されない場合、用語「約」は、引用した値を包含する範囲、及び、有効数字を考慮して、その数字を切り上げ又は切り捨てることにより含まれる範囲を意味すると理解するべきである。

40

【0137】

用語「アシル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、又は（カルボニルに結合している原子が炭素である）任意の他の部分に結合したカルボニルを指す。「アセチル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基を指す。「アルキルカルボニル」又は「アルカノイル」基は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。そのような基の例としては、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル及びアロイルが挙げられる。

【0138】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1つ以

50

上の二重結合を有し、且つ2～20個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖炭化水素基を指す。特定の実施形態では、前記アルケニルは、2～6個の炭素原子を含むであろう。用語「アルケニレン」は、2つ以上の位置で結合した炭素-炭素二重結合系、例えばエテニレン〔 $(-CH=CH-)$ 、 $(-C::C-)$ 〕を指す。好適なアルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニル等が挙げられる。特に明記しない限り、用語「アルケニル」は、「アルケニレン」基を含むことができる。

【0139】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルキルエーテル基を指し、ここで用語アルキルは、下記に定義されている。好適なアルキルエーテル基の例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

【0140】

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。特定の実施形態では、前記アルキルは、1～10個の炭素原子を含むであろう。更なる実施形態では、前記アルキルは、1～8個の炭素原子を含むであろう。アルキル基は、任意選択的に、本明細書に定義されるように置換され得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノイル等が挙げられる。用語「アルキレン」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、2つ以上の位置で結合した直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素に由来する飽和脂肪族基、例えばメチレン($-CH_2-$)を指す。特に明記しない限り、用語「アルキル」は、「アルキレン」基を含むことができる。

【0141】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。好適なアルキルアミノ基は、モノ-又はジアルキル化されて、例えば、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*, *N*-ジメチルアミノ、*N*, *N*-エチルメチルアミノ等の基を形成することができる。

【0142】

用語「アルキリデン」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、炭素-炭素二重結合の1つの炭素原子が、アルケニル基が結合している部分に属する、アルケニル基を指す。

【0143】

用語「アルキルチオ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルキルチオエーテル($R-S-$)基を指し、ここで用語アルキルは上記に定義した通りであり、硫黄は単一又は二重に酸化され得る。好適なアルキルチオエーテル基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

【0144】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1つ以上の三重結合を有し、且つ2～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基を指す。特定の実施形態では、前記アルキニルは、2～6個の炭素原子を含む。更なる実施形態では、前記アルキニルは、2～4個の炭素原子を含む。用語「アルキニレン」は、2つの位置で結合した炭素-炭素三重結合、例えばエチニレン($-C:::C-$ 、 $-C\equiv C-$)を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イル等が挙げられる。特に明記しない限り、用語「アルキニル」は、「アルキニレン」基を含むことができる。

【0145】

用語「アミド」及び「カルバモイル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み

10

20

30

40

50

合わせて、カルボニル基を介して親分子部分に結合した、又はその逆の、以下に記載されるようなアミノ基を指す。用語「C-アミド」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-C(O)N(RR')$ 基を指し、ここでR及びR'は、本明細書に定義した通りであり、又は指定された具体的に列挙された「R」基によって定義される通りである。用語「N-アミド」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $RC(O)N(R')$ 基を指し、ここでR及びR'は、本明細書に定義した通りであり、又は指定された具体的に列挙された「R」基によって定義される通りである。用語「アシルアミノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分に結合したアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例は、アセチルアミノ($CH_3C(O)NH-$)である。

10

【0146】

用語「アミノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、ここでR及びR'は、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、そのいずれかは、それ自体が任意選択的に置換されてもよい。加えて、R及びR'は、組み合わされてヘテロシクロアルキルを形成してもよく、そのいずれかは、任意選択的に置換されてもよい。

【0147】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1、2又は3つの環を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような多環式環系は、互いに縮合している。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントリル等の芳香族基を包含する。

20

【0148】

用語「アリールアルケニル」又は「アラルケニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0149】

用語「アリールアルコキシ」又は「アラルコキシ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0150】

用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

30

【0151】

用語「アリールアルキニル」又は「アラルキニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アルキニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0152】

用語「アリールアルカノイル」又は「アラルカノイル」又は「アロイル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アリール置換アルカンカルボン酸に由来するアシル基、例えばベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシナモイル等を指す。

40

【0153】

用語アリールオキシは、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、オキシを介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0154】

用語「ベンゾ」及び「ベンズ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、ベンゼンに由来する二価基 $C_6H_4=$ を指す。例としては、ベンゾチオフエン及びベンゾイミダゾールが挙げられる。

【0155】

用語「カルバメート」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、窒素又は酸末端のいずれかから親分子部分に結合されてもよく、本明細書に定義されるように

50

任意選択的に置換されてもよいカルバミン酸のエステル ($-\text{NHCOO}-$) を指す。

【0156】

用語「O-カルバミル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 基を指し、ここで R 及び R' は、本明細書に定義される通りである。

【0157】

用語「N-カルバミル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'$ 基を指し、ここで R 及び R' は、本明細書に定義される通りである。

【0158】

用語「カルボニル」は、本明細書で使用される場合、単独の場合はホルミル [$-\text{C}(\text{O})\text{H}$] を含み、組み合わせにおいては $-\text{C}(\text{O})-$ 基である。

【0159】

用語「カルボキシル」又は「カルボキシ」は、本明細書で使用される場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、又は、例えばカルボン酸塩中にあるような対応する「カルボキシレート」アニオンを指す。「O-カルボキシ」基は、 $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$ 基を指し、ここで R は、本明細書に定義される通りである。「C-カルボキシ」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 基を指し、ここで R は、本明細書に定義される通りである。

【0160】

用語「シアノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-\text{CN}$ を指す。

【0161】

用語「シクロアルキル」、又は代替的に「炭素環」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、飽和又は部分飽和単環式、二環式又は三環式アルキル基を指し、ここで各環式部分は、3～12個の炭素原子環員を含み、任意選択的にベンゾ縮合環系であってもよく、これは任意選択的に本明細書に定義されるように置換される。特定の実施形態では、前記シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含むであろう。そのようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル等が挙げられる。「二環式」及び「三環式」は、本明細書で使用される場合、両方の縮合環系、例えばデカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、及び多環式（多中心）飽和又は部分不飽和タイプを含むことが意図される。異性体の後者のタイプは、一般に、ビシクロ[1, 1, 1]ペンタン、樟脳、アダマンタン、及びビシクロ[3, 2, 1]オクタンにより例示される。

【0162】

用語「エステル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、炭素原子において連結された2つの部分を架橋するカルボキシ基を指す。

【0163】

用語「エーテル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、炭素原子において連結された2つの部分を架橋するオキシ基を指す。

【0164】

用語「ハロ」、又は「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0165】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロアルキル基を指す。

【0166】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1つ以上の水素がハロゲンで置き換えられている、上記に定義した意味を有するアルキル基を指す。モノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキル基が特に包含される。モノハロアルキル基は、一例として、基内にヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロ原子を有し得る。ジハロ及びポリハロアルキル基は、2つ以上の同じハロ原子、又は異なるハロ基

10

20

30

40

50

の組み合わせを有し得る。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」は、2つ以上の位置で結合したハロアルキル基を指す。例としては、フルオロメチレン ($-CFH-$)、ジフルオロメチレン ($-CF_2-$)、クロロメチレン ($-CHCl-$) 等が挙げられる。

【0167】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、完全飽和又は1～3度の不飽和を含む、記載された数の炭素原子とN、O及びSから選択される1～3つのヘテロ原子とからなる安定な直鎖又は分岐鎖又はそれらの組み合わせを指し、N及びS原子は、任意選択的に酸化されていてもよく、Nヘテロ原子は、任意選択的に第4級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてもよい。2つのまでヘテロ原子は、例えば $-CH_2-NH-OCH_3$ のように連続してもよい。

【0168】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、縮合環の少なくとも1つが芳香族であり、N、O、及びSから選択される少なくとも1つの原子を含む、3～15員の不飽和ヘテロ単環式環、又は縮合単環式、二環式若しくは三環式環系を指す。特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として1～4つのヘテロ原子を含むであろう。更なる実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として1～2つのヘテロ原子を含むであろう。特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、5～7つの原子を含むであろう。この用語は、複素環式環がアリール環と縮合し、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合し、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合し、又はヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合している縮合多環式基も包含する。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル等が挙げられる。例示的な三環式複素環式基としては、カルバゾリル、ベンゾインドリル (benzidolyl)、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0169】

用語「ヘテロシクロアルキル」、及び互換的に「複素環」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、各々、環員として少なくとも1つのヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、又は完全不飽和（だが非芳香族の）単環式、二環式、又は三環式複素環式基を指し、前記ヘテロ原子の各々は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択され得る。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、環員として1～4つのヘテロ原子を含むであろう。更なる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、環員として1～2つのヘテロ原子を含むであろう。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環内に3～8個の環員を含むであろう。更なる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環内に3～7個の環員を含むであろう。また更なる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環内に5～6個の環員を含むであろう。「ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」は、スルホン、スルホキシド、第3級窒素環員のN-オ

10

20

30

40

50

キシド、並びに炭素環式縮合及びベンゾ縮合環系を含むことが意図され；加えて、両方の用語はまた、複素環が、本明細書に定義されるアリール基、又は追加の複素環基に縮合している系を含む。複素環基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1, 3]オキサゾロ[4, 5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル等が挙げられる。複素環基は、特に禁止されない限り、任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0170】

用語「ヒドラジニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、単結合により連結された2つのアミノ基、即ち-N-N-を指す。

【0171】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、-OHを指す。

【0172】

用語「ヒドロキシアシル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、アシル基を介して親分子部分に結合したヒドロキシ基を指す。

【0173】

用語「イミノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、=N-を指す。

20

【0174】

用語「イミノヒドロキシ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、=N(OH)及び=N-O-を指す。

【0175】

フレーズ「主鎖中」は、基の結合点から開始して、本明細書に開示される式の任意の1つの化合物までの炭素原子の最も長い連続又は隣接する鎖を指す。

【0176】

用語「イソシアナト」は、-NCO基を指す。

30

【0177】

用語「イソチオシアナト」は、-NCS基を指す。

【0178】

フレーズ「原子の線状鎖」は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される原子の最も長い直鎖を指す。

【0179】

用語「低級」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、特に詳細に定義されない場合、1~6(6を含む)個の炭素原子を含むことを意味する(即ち、C₁-C₆アルキル)。

【0180】

40

用語「低級アリール」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、フェニル又はナフチルを意味し、そのいずれかは、提供されるように任意選択的に置換されていてもよい。

【0181】

用語「低級ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、1) 5又は6個の環員を含む単環式ヘテロアリール(そのうち1~4個の前記環員は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であってもよい)、又は2) 二環式ヘテロアリール(縮合環の各々は、N、O、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子をその間に含む5又は6個の環員を含む)のいずれかを意味する。

【0182】

50

用語「低級シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、3～6個の環員を有する単環式シクロアルキル（即ち、 C_3-C_6 シクロアルキル）を意味する。低級シクロアルキルは、不飽和であってもよい。低級シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0183】

用語「低級ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、3～6個の環員を有する単環式ヘテロシクロアルキルを意味し、環員のうち1～4個は、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり得る（即ち、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル）。低級ヘテロシクロアルキルの例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルが挙げられる。低級ヘテロシクロアルキルは、不飽和であってもよい。

10

【0184】

用語「低級アミノ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、ここでR及びR'は、水素及び低級アルキルから独立して選択され、そのいずれかは、任意選択的に置換されてもよい。

【0185】

用語「メルカプチル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $RS-$ 基を指し、ここでRは、本明細書に定義した通りである。

【0186】

用語「ニトロ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-NO_2$ を指す。

20

【0187】

用語「オキシ」又は「オキサ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-O-$ を指す。

【0188】

用語「オキソ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $=O$ を指す。

【0189】

用語「ペルハロアルコキシ」は、水素原子の全てがハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を指す。

30

【0190】

用語「ペルハロアルキル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、水素原子の全てがハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。

【0191】

用語「スルホネート」、「スルホン酸」、及び「スルホン (sulfonic)」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-SO_3H$ 基、及びスルホン酸が塩形態で使用されるとき、そのアニオンを指す。

【0192】

用語「スルファニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-S-$ を指す。

40

【0193】

用語「スルフィニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-S(O)-$ を指す。

【0194】

用語「スルホニル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-S(O)_2-$ を指す。

【0195】

用語「N-スルホンアミド」は、 $RS(=O)_2NR'-$ 基を指し、ここでR及びR'は、本明細書に定義した通りである。

【0196】

50

用語「 S -スルホンアミド」は、 $S(=O)_2NR R'$ 基を指し、ここで R 及び R' は、本明細書に定義した通りである。

【0197】

用語「チア」及び「チオ」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-S-$ 基、即ち酸素が硫黄で置き換わったエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、即ちスルフィニル及びスルホニルは、チア及びチオの定義に含まれる。

【0198】

用語「チオール」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、 $-SH$ 基を指す。

【0199】

用語「チオカルボニル」は、本明細書で使用される場合、単独ではチオホルミル $-C(S)H$ を含み、組み合わせでは、 $-C(S)-$ 基である。

【0200】

用語「 N -チオカルバミル」は、 $ROC(S)NR'$ 基を指し、ここで R 及び R' は、本明細書に定義した通りである。

【0201】

用語「 O -チオカルバミル」は、 $-OC(S)NR R'$ 基を指し、ここで R 及び R' は、本明細書に定義した通りである。

【0202】

用語「チオシアナト」は、 $-CNS$ 基を指す。

【0203】

用語「トリハロメタンスルホンアミド」は、 $X_3CS(O)_2NR$ 基を指し、ここで X はハロゲンであり、 R は本明細書に定義した通りである。

【0204】

用語「トリハロメタンスルホニル」は、 $X_3CS(O)_2-$ 基を指し、ここで X は、ハロゲンである。

【0205】

用語「トリハロメトキシ」は、 X_3CO- 基を指し、ここで X は、ハロゲンである。

【0206】

用語「三置換シリル」は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、その3つの自由原子価において、置換アミノの定義の下に本明細書にリストされた基で置換されたシリコン基を指す。例としては、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル等が挙げられる。

【0207】

本明細書における任意の定義は、任意の他の定義と組み合わせて使用されて、複合構造基を記載することができる。慣例により、任意のそのような定義の末尾の要素は、親部分に結合したものである。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親部分に結合したアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に結合したアルコキシ基を表す。

【0208】

基が「非存在」と定義される場合、前記基が存在しないことを意味する。

【0209】

用語「任意選択的に置換された」は、後続の基が、置換され又は非置換であり得ることを意味する。置換されている場合、「任意選択的に置換された」基の置換基は、非限定的に、以下の基から独立して選択される1つ以上の置換基、又は特定の指定された基のセットを、単独で又は組み合わせて含み得る：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級

10

20

30

40

50

アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ベルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバメート、及び低級尿素。構造的に実現可能な場合、2つの置換基は、互いに連結して、0～3つのヘテロ原子からなる縮合された5員、6員、又は7員の炭素環式又は複素環式環、例えばメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成することができる。任意選択的に置換された基は、非置換（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）又は完全置換と一置換との間のいずれかのレベルで置換され得る（例えば、 $-CH_2CF_3$ ）。置換基が置換の量を有さずに引用される場合、置換及び非置換形態の両方が包含される。置換基が「置換された」と修飾される場合、置換された形態が特に意図される。加えて、特定の部分に対する、任意選択的な置換基の異なるセットが、必要に応じて定義され得る；この場合、任意選択的な置換は、多くの場合、フレーズ「で任意選択的に置換された」の直前に定義される通りであろう。

【0210】

それ自体で番号指定なしで現れる用語R又は用語R'は、特に定義されない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、そのいずれかは任意選択的に置換され得る。そのようなR及びR'基は、本明細書に定義されるように、任意選択的に置換されることを理解すべきである。R基が番号指定を有するか有さないかに関わらず、R、R'及び R^n （式中、 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$ ）を含む全てのR基、全ての置換基、及び全ての用語は、群からの選択という点で、他の全てとは独立していると理解すべきである。式又は一般構造において、任意の変数、置換基、又は用語（例えばアリール、複素環、R等）が1回を超えて生じる場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現における定義とは独立している。当業者は、特定の基が親分子に結合し得、又は記載されているいずれかの末端の、要素の鎖中の位置を占め得ることを更に認識するであろう。例えば、 $-C(O)N(R)-$ 等の非対称基は、炭素又は窒素のいずれかにおいて親部分に結合し得る。

【0211】

本明細書に開示される化合物中に不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて、記号「R」又は「S」により指定される。本開示は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態、並びにd-異性体及びl-異性体、並びにそれらの混合物を含む、全ての立体化学異性体形態を包含することを理解すべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発材料から合成的に調製することができ、又はエナンチオマー生成物の混合物の調製と、その後の分離、例えばジアステレオマーの混合物への変換と、その後の分離若しくは再結晶化、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラム上でのエナンチオマーの直接分離、又は当技術分野で既知の任意の他の適切な方法により調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販されており、又は当技術分野で既知の技術により作製及び分割することができる。加えて、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在し得る。本開示は、全てのcis、trans、syn、anti、entgegen（E）、及びzusammen（Z）異性体、並びにそれらの適切な混合物を含む。加えて、化合物は、互変異性体として存在し得；全ての互変異性型異性体が、本開示により提供される。加えて、本明細書に開示される化合物は、非溶媒和で、及び薬学的に許容され得る溶媒、例えば水、エタノール等との溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価なものとして見なされる。

【0212】

用語「結合」は、2つの原子、又は、原子が結合によって連結された場合に、より大きいサブ構造の一部と見なされる、2つの部分の間の共有結合を指す。結合は、特に明記しない限り、単、二重、又は三重であってもよい。分子の図における2つの原子間の破線は

10

20

30

40

50

、追加の結合がその位置に存在し又は存在し得ないことを示す。

【0213】

用語「疾患」は、本明細書で使用される場合、正常な機能を損なうヒト若しくは動物身体又はその部分の1つの異常な状態を反映し、典型的には徴候及び症状を区別することにより明らかとなり、ヒト又は動物の生活の持続時間又は質を低下させる点で、用語「障害」、「症候群」及び「状態」（医学的状态におけるような）と同義であり、且つ互換的に使用されることが意図される。

【0214】

用語「骨髓性疾患」は、本明細書で使用される場合、用語、骨髓増殖性腫瘍の下で分類され得る疾患を含むことが意図される。

【0215】

用語「骨髓増殖性腫瘍」（MPN）は、身体が多すぎる数の白血球又は赤血球、又は血小板を作る場合に生じる血液癌を指し、これは血液細胞の産生を制御するホルモンシグナル伝達経路を活性化して体細胞変異の結果である。それらは、腫瘍性細胞が骨髓細胞から生じる単一の変異クローンから生じることを考えると、「造血幹細胞のクローン性疾患」である（Campregher et al. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2):150-5）。MPNは、真性多血症（PV）、原発性骨髓線維症（PMF、特定の形態では、線維化前／初期及び明白な線維化期の両方を含む）及びPV／ET後骨髓線維症（PPV-MF及びPET-MF）を含む骨髓線維症、本態性血小板血症（ET）、慢性好中球性白血病（CNL）、慢性好酸球性白血病、非特定型（CEL-NOS）、及び慢性骨髓性白血病（CML）、並びに他の分類できないMPNを含む。MPN及び関連する骨髓性腫瘍及び急性白血病のより詳細な議論、並びにPV、ET、PMF及び他のMPNの診断基準については、Arber et al. “The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia”, Blood 2016, 127(20):2391-2405を参照されたい。骨髓線維症の診断及び応答基準のより詳細な議論については、Tefferi A et al., “Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report,” Blood, 122(8):1395-98 (2013)を参照されたい。

【0216】

用語「併用療法」は、本開示に記載される治療的状态又は障害を処置するために、2つ以上の治療剤を投与することを意味する。そのような投与は、例えば固定比率の活性成分を有する単一のカプセル中での、又は各活性成分について複数の別個のカプセル中でのこれらの治療剤の実質的に同時の共投与を包含する。加えて、そのような投与はまた、各タイプの治療剤の連続した使用を包含する。いずれの場合でも、この処置レジメンは、本明細書に記載される状態又は障害の処置において、薬物の組み合わせの有益な効果を提供するであろう。

【0217】

「KDM1A阻害剤」は、本明細書では、本明細書に一般に記載されるKDM1A阻害アッセイで測定して、KDM1A活性に関して約100 µM以下、典型的には約50 µM以下のIC₅₀を示す化合物を指すのに使用される。「IC₅₀」は、酵素（例えば、KDM1A）の活性を最大レベルの半分に低下させる阻害剤の濃度である。本明細書に開示される特定の化合物は、KDM1Aに対する阻害を示すことが発見されている。特定の形態では、化合物は、本明細書に記載されるKDM1Aアッセイで測定して、KDM1Aに関する約10 µM以下のIC₅₀を示すであろう；更なる実施形態では、化合物は、KDM1Aに関する約200 nM以下のIC₅₀を示すであろう；また更なる実施形態では、化合物は、KDM1Aに関する約50 nM以下のIC₅₀を示すであろう；また更なる実施形態では、化合物は、KDM1Aに関する約10 nM以下のIC₅₀を示すであろう；また更なる実施形態では、化合物は、KDM1Aに関する約2 nM以下のIC₅₀を示すであろう。

10

20

30

40

50

【0218】

フレーズ「治療的に有効な」は、疾患若しくは障害の処置、又は臨床エンドポイントの達成において使用される活性成分の量を修飾することが意図される。

【0219】

用語「治療的に許容され得る」は、過度の毒性、刺激、及びアレルギー性応答を有さず患者の組織と接触させて使用するのに適した、合理的な利益／リスク比に見合った、及びそれらの意図される使用に有効な、化合物（又は塩、プロドラッグ、互変異性体、双性イオン形態等）を指す。

【0220】

本明細書で使用される場合、患者の「処置」の参照は、予防を含むことが意図される。処置はまた、予防的な性質であり得、即ち、処置は疾患の予防を含み得る。疾患の予防は、例えば病原体による感染症の予防の場合のように、疾患からの完全な保護を含み得、又は疾患進行の予防を含み得る。例えば、疾患の予防は、疾患に関連した任意の影響の任意のレベルでの完全な差し押さえ（foreclosure）を意味し得ないが、代わりに、疾患の症状を臨床的に有意な又は検出可能なレベルまで予防することを意味し得る。疾患の予防はまた、疾患の後期への疾患の進行を予防することを意味する。

【0221】

用語「患者」は、用語「対象」と概ね同義であり、ヒトを含む全ての哺乳動物を含む。患者の例としては、ヒト、家畜、例えば雌牛、山羊、羊、豚及び兎、並びに伴侶動物、例えば犬、猫、兎及び馬が挙げられる。好ましくは、患者は、ヒトである。

【0222】

用語「プロドラッグ」は、インビボでより活性となる化合物を指す。本明細書に開示される特定の化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland 2003)に記載されるように、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学条件下で化学的变化を容易に受けて化合物を提供する、構造的に改変された形態である。加えて、プロドラッグは、エクスピボ環境内で化学的又は生化学的方法により化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバー内に配置された際、化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、ある状況では、化合物、又は親薬物よりも容易に投与できるため、有用な場合が多い。プロドラッグは、例えば経口投与により生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物と比較して医薬組成物中の溶解度が改善されている場合がある。非常に様々なプロドラッグ誘導体、例えばプロドラッグの加水分解切断又は酸化活性化に依存するものが当技術分野で既知である。プロドラッグの一例は、非限定的に、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで代謝的に加水分解されてカルボン酸、活性な実体となる化合物であろう。更なる例は、化合物のペプチジル誘導体を含む。

【0223】

塩

本明細書に開示される化合物は、治療的に許容され得る塩として存在し得る。本開示は、酸付加塩を含む塩の形態の、上記にリストされた化合物を含む。好適な塩としては、有機及び無機酸の両方と共に形成されるものが挙げられる。そのような酸付加塩は、通常、薬学的に許容され得るであろう。しかしながら、薬学的に許容され得ない塩の塩は、問題の化合物の調製及び精製に有用であり得る。塩基付加塩もまた形成され及び薬学的に許容され得る。塩の調製及び選択のより完全な議論については、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

【0224】

用語「治療的に許容され得る塩」は、本明細書で使用される場合、水溶性若しくは油溶性又は分散性であり、且つ本明細書に定義されるように治療的に許容され得る、本明細書

10

20

30

40

50

に開示される化合物の塩又は双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製中に調製され、又は遊離塩基形態の適切な化合物を好適な酸と反応させることにより調製され得る。代表的な酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、D,L-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラートルエンスルホン酸塩（p-トシル酸塩）、及びウンデカン酸塩を含む。また、本明細書に開示される化合物中の塩基性基は、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミル；塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステリル；並びに臭化ベンジル及びフェネチルを用いて第4級化され得る。治療的に許容され得る付加塩を形成するために使用され得る酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸等の無機酸、並びにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸等の有機酸が挙げられる。塩はまた、化合物をアルカリ金属又はアルカリ土類イオンに配位させることによって形成され得る。従って、本開示は、本明細書に開示される化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、及びカルシウム塩等を意図する。

【0225】

塩基付加塩は、化合物の最終的な単離及び精製中に、カルボキシ基を好適な塩基、例えば金属カチオンの水酸化物、炭酸塩若しくは重炭酸塩、又はアンモニア、又は有機第1級、第2級若しくは第3級アミンと反応させることによって調製され得る。治療的に許容され得る塩のカチオンは、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、並びに非毒性第4級アミンカチオン、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、及びN,N'-ジベンジリエチレンジアミンを含む。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンは、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンを含む。

【0226】

製剤

主題の開示の化合物は、未加工化学物質として投与されることが可能であり得るが、医薬製剤として存在することも可能である。従って、本明細書に開示される特定の化合物の1つ以上、又は1つ以上の薬学的に許容され得るその塩、エステル、プロドラッグ、アミド、若しくは溶媒和物を、1つ以上の薬学的に許容され得るその担体及び任意選択的に1つ以上の他の治療的成分と共に含む医薬製剤が本明細書に提供される。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して有害ではないという意味で「許容され得る」必要がある。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及び賦形剤のいずれも、好適なものとして、及び当技術分野で理解されているように使用することができる。本明細書に開示される医薬組成物は、当技術分野で既知の任意の方法、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠形成、微粒化、乳化、カプセル化、封入又は圧縮プロセスによって製造することができる。

【0227】

製剤は、経口、非経口（皮下、皮内、筋内、静脈内、関節内、及び髄内を含む）、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸及び局所（経皮、頬側、舌下及び眼球内を含む）投与に適したものを含むが、最も好適な経路は、例えば、レシピエントの状態及び障害に依存し得る。製剤は、都合よくは単位剤形で存在し得、また薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。典型的には、これらの方法は、主題の開示の化合物又は薬学的に許容され得るその塩、エステル、アミド、プロドラッグ若しくは溶媒和物（「活性成分」）を、1つ以上の付属成分を構成する担体と関連させるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体又は微粉化した固体担体又は両方と均一且つ密接に関連させた後、必要であれば、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

【0228】

経口投与に適した本明細書に開示される化合物の製剤は、各々が所定量の活性成分を含む個別の単位、例えばカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤として；散剤又は顆粒として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油液体エマルジョン若しくは油中水液体エマルジョンとして存在することができる。活性成分はまた、ボーラス、舐剤又はペースト剤として存在することができる。

【0229】

経口的に使用できる医薬製剤には、錠剤、ゼラチンから形成されたプッシュフィット（push-fit）カプセル剤、並びにゼラチン及び可塑性剤、例えばグリセロール又はソルビトールから形成された軟性の密封カプセル剤が含まれる。錠剤は、任意選択的に1つ以上の付属成分と共に、圧縮又は成型によって作製され得る。圧縮錠剤は、任意選択的に結合剤、不活性希釈剤、又は滑沢剤、表面活性剤又は分散剤と混合した自由流動形態、例えば粉末又は顆粒の活性成分を好適な機械内で圧縮することにより調製され得る。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤した粉末化合物の混合物を、好適な機械内で成型することにより作製され得る。錠剤は、任意選択的に被覆され又は割線をつけられてもよく、内部の活性成分の遅延又は制御放出を提供するように処方されてもよい。経口投与用の全製剤は、そのような投与に適した投与量にある必要がある。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分を充填剤、例えば乳糖、結合剤、例えば澱粉、及び／又は滑沢剤、例えばタルク若しくはステアリン酸マグネシウム、並びに任意選択的に安定剤との混合物で含むことができる。軟性カプセル剤では、活性化合物は、好適な液体、例えば脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールに溶解又は懸濁され得る。加えて、安定剤が添加されてもよい。糖衣錠コアには、好適なコーティングが提供される。これを目的として、任意選択的にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含んでもよい濃縮糖溶液が使用され得る。活性化合物用量の特定又はその異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤又は糖衣錠コーティングに染料又は色素が添加されてもよい。

【0230】

化合物は、注射による、例えばボーラス注射又は連続注入による非経口投与用に処方されてもよい。注射用の製剤は、保存剤が添加された単位剤形で、例えばアンプル又は多用量容器中に存在してもよい。組成物は、懸濁液、溶液又は油性若しくは水性ビヒクル中のエマルジョン等の形態をとることができ、配合剤（formulatory agent）、例えば懸濁化、安定化及び／又は分散剤を含んでもよい。製剤は、単位用量又は多用量容器、例えば密封アンプル及びバイアル内に存在してもよく、使用直前に無菌液体担体、例えば生理食塩水又は無菌の発熱物質を含有しない水の添加のみを必要とする粉末形態又はフリーズドライ（凍結乾燥）された状態で保管されてもよい。即時注射溶液及び懸濁液は、以前記載した種類の無菌散剤、顆粒及び錠剤から調製することができる。

【0231】

非経口投与用の製剤は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、及び製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る、活性化合物の水性及び非水性（油性）無菌注射溶液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性無菌懸濁液を含む。好適な親油性

10

20

30

40

50

溶媒又はビヒクルは、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル若しくはトリグリセリド、又はリポソームを含む。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランを含んでもよい。任意選択的に、懸濁液はまた、好適な安定剤、又は高濃度溶液の製剤を可能にするために化合物の溶解度を増加させる薬剤を含んでもよい。

【0232】

前述した製剤に加えて、化合物はまた、デポー製剤として処方されてもよい。そのような長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下又は筋肉内に）又は筋内注射によって投与され得る。従って、例えば、化合物は、好適な高分子若しくは疎水性材料（例えば、許容され得る油中のエマルジョンとして）若しくはイオン交換樹脂と共に、又は難溶性誘導体、例えば難溶性塩として処方されてもよい。

10

【0233】

頬側又は舌下投与の場合、組成物は、従来の方法で処方された錠剤、ロゼンジ、トローチ、又はゲルの形態をとることができる。そのような組成物は、例えばショ糖及びアカシア又はトラガカントで風味付けされた活性成分を含むことができる。

【0234】

化合物はまた、例えば従来の坐薬基剤、例えばココアバター、ポリエチレングリコール又は他のグリセリドを含む直腸組成物、例えば坐薬又は停留浣腸に処方されてもよい。

【0235】

本明細書に開示される特定の化合物は、局所的に、即ち非全身投与によって投与することができる。これには、本明細書に開示される化合物の表皮又は頬腔頬側への外部適用、並びにそのような化合物の耳、眼及び鼻内への滴下注入が含まれ、それにより化合物は有意に血流に入らない。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内及び筋内投与を指す。

20

【0236】

局所投与に適した製剤は、炎症の部位への皮膚中の浸透に適した液体又は半液体製剤、例えばゲル、塗布薬、ローション、クリーム、軟膏又はペースト、及び眼、耳又は鼻への投与に適した液滴を含む。局所投与用の活性成分は、例えば、製剤の0.001%~10% w/w（重量による）を含み得る。特定の実施形態では、活性成分は、10% w/wもの量を含み得る。他の実施形態では、活性成分は、5% w/w未満を含み得る。特定の実施形態では、活性成分は、2% w/w~5% w/wを含み得る。他の実施形態では、活性成分は、製剤の0.1%~1% w/wを含み得る。

30

【0237】

吸入による投与の場合、化合物は、吸入器、噴霧器加圧パック又は他の便利なエアロゾル噴霧の送達手段から都合よく送達することができる。加圧パックは、好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適な気体を含み得る。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定することができる。あるいは、吸入又は通気による投与の場合、本開示による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば化合物と好適な粉末基材、例えば乳糖又は澱粉との粉末混合物の形態をとり得る。粉末組成物は、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチン、又は、そこから粉末がインヘラー若しくは吸入器の補助により投与され得るプリスターパック中の単位剤形で存在し得る。

40

【0238】

好ましい単位投与量製剤は、本明細書にて下記に挙げる有効な用量、又はその適切な割合の活性成分を含むものである。

【0239】

特に上記に述べた成分に加えて、上述した製剤は、問題の製剤のタイプに関連して、当技術分野で慣習的な他の薬剤を含むことができ、例えば経口投与に適したものは、香味剤を含むことができることを理解するべきである。

【0240】

化合物は、経口的に又は注射を介して1日当たり0.1~500mg/kgの用量で投

50

与され得る。成人ヒト用の用量範囲は、一般に、5 mg ~ 2 g / 日である。個別の単位で提供される錠剤又は他の提示形態は、そのような投与量で又は複数の該投与量で有効な1つ以上の化合物の量を都合よく含み得、例えば単位は、5 mg ~ 500 mg、通常約10 mg ~ 200 mgを含む。

【0241】

単一の剤形を作製するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主及び特定の投与モードに応じて変動するであろう。

【0242】

化合物は、様々なモードで、例えば経口的に、局所的に又は注射により投与することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄率、薬物の組み合わせ、処置される正確な障害、及び処置される適応症又は状態の重症度を含む多様な因子に依存するであろう。また、投与経路は、状態及びその重症度に応じて変動し得る。

【0243】

組み合わせ及び併用療法

特定の場合、本明細書に記載される化合物（又はその薬学的に許容され得る塩、エステル、若しくはプロドラッグ）の少なくとも1つを別の治療剤と組み合わせることで投与することが適切であり得る。単なる例として、本明細書の化合物の1つを受容している患者が経験する副作用の1つが炎症である場合、抗炎症薬を最初の治療剤と組み合わせることで投与することが適切であり得る。あるいは、単なる例として、本明細書に記載される化合物の1つの治療有効性は、補助剤の投与によって増強され得る（即ち、補助剤のみでは最小限の治療的利益のみ有し得るが、別の治療剤と組み合わせると、患者に対する全ての治療的利益が増強される）。2つの化合物、本明細書に記載される化合物の1つと、第2の化合物とは、それら単独では達成できない所望の治療的効果を達成できる可能性さえ存在する。あるいは、単なる例として、患者が経験する利益は、本明細書に記載される化合物の1つを、これもまた治療的利益を有する別の治療剤（治療レジメンも含む）と共に投与することによって増加され得る。単なる例として、本明細書に記載される化合物の1つの投与を含む急性骨髄性白血病又は鎌状赤血球貧血の処置において、患者に鎌状赤血球貧血又は急性骨髄性白血病用の別の治療剤も提供することによって、治療的利益の増大がもたらされ得る。いずれの場合でも、処置されている疾患、障害又は状態に関わらず、患者が経験する全ての利益は、2つの治療剤の単なる相加であり得、又は2つの薬剤は、患者において相乗的治療的効果を有し得る。

【0244】

有効な併用療法は、両方の薬剤を含む単一の組成物若しくは薬理的製剤、又は同時の2つの異なる組成物若しくは製剤によって達成することができ、ここで一方の組成物は、本開示の化合物を含み、他方は第2の薬剤を含む。あるいは、治療法は、分から月の範囲の間隔を空けて、他の薬剤の処置の前又は後であり得る。患者に対する本開示の化合物の投与は、存在する場合、薬物の毒性を考慮に入れて、医薬品の投与についての一般的なプロトコルに従うであろう。処置周期は、必要に応じて反復されることが予想される。

【0245】

可能な併用療法の特定の非限定的な例としては、本発明の特定の化合物と、以下の薬剤及び薬剤のクラスとの使用が挙げられる：DNAメチルトランスフェラーゼの活性を阻害する薬剤、例えばデシタビン又は5'-アザシタジン；ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンデスモイラーゼ（de-sumoylase）、ヒストンデユビキチナーゼ、又はヒストンホスファターゼの活性を阻害する薬剤、例えばヒドロキシ尿素；γグロビンプロモーター内のDR部位に結合したタンパク質複合体の他の成分の発現を阻害し得るアンチセンスRNA；KLF1の作用又はKLF1の発現を阻害する薬剤；Bcl11aの作用又はBCL11Aの発現を阻害する薬剤；及び細胞周期進行を阻害する薬剤、例えばヒドロキシ尿素、ara-C又はダウノルビン；白血病細胞における分化を誘導する薬剤、例えばオールトラ

ンスレチノイン酸（ATRA）。

【0246】

KDM1A（LSD1）活性単独の阻害は、いくつかの疾患の処置に十分な治療法であり得る；その他、例えば癌の場合、併用療法は、多くの場合、その治療的効果において相加又は相乗効果であり、所望の完全な臨床的利益を達成するのに必要でさえあり得る。KDM1Aの阻害剤をオールトランスレチノイン酸（ATRA）、三酸化ヒ素、DNAメチルトランスフェラーゼの阻害剤、例えば5'-アザシチジン若しくは5'-アザ2'-デオキシシチジン、NFκBシグナル伝達の阻害剤、例えばスリンダク、又は従来の抗悪性腫瘍薬、例えばアントラサイクリン、又はヌクレオシド類似体、例えばシトシンアラビノシドと組み合わせることを合理化する特定の科学的証拠が存在する。同様に、白血病幹細胞を細胞周期に誘導する薬剤（G-CSF、GM-CSF、幹細胞因子、トロンボポエチン（TPO））、又はサイトカイン（TPO、CCL3（MIP-1））が癌幹細胞のニッチの再構築に役割を果たす寄与的役割を無効にする薬剤は、LSD1阻害剤を含む組み合わせの一部として有用であり得る。

10

【0247】

可能な併用療法の特定の非限定的な例としては、本発明の特定の化合物と、抗癌（化学療法）薬との使用が挙げられる。抗癌薬のクラスには：アルキル化剤、代謝拮抗薬、有糸分裂阻害剤、チェックポイント阻害剤、植物アルカロイド及びテルペノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞毒性抗生物質、アロマターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、抗ステロイド及び抗アンドロゲン、mTOR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、並びにその他が含まれるがこれらに限定されない。

20

【0248】

癌及び腫瘍性疾患における使用のために、CBP/P300阻害剤は、最適には、抗癌剤の以下の非限定的な例のうちの1つ以上と共に使用され得る：

（1） カルムスチン、クロラムブシル（LEUKERAN）、シスプラチン（PLATIN）、カルボプラチン（PARAPLATIN）、オキサリプラチン（ELOXATIN）、ストレプトゾシン（ZANOSAR）、ブスルファン（ミレラン）、ダカルバジン、イホスファミド、ロムスチン（CCNU）、メルファラン（ALKERAN）、プロカルバジン（MATULAN）、テモゾロミド（TEMODAR）、チオテパ、及びシクロホスファミド（ENDOXAN）を含むがこれらに限定されないアルキル化剤；

30

（2） クラドリビン（LEUSTATIN）、メルカプトプリン（PURINETHOL）、チオグアニン、ペントスタチン（NIPENT）、シトシンアラビノシド（シタラビン、ARA-C）、ゲムシタビン（GEMZAR）、フルオロウラシル（5-FU、CARAC）、カペシタビン（XELODA）、ロイコボリン（FUSILEV）、メトトレキサート（RHEUMATREX）、ラルチトレキセドを含むがこれらに限定されない代謝拮抗薬；

（3） 多くの場合、植物アルカロイド及びテルペノイド又はそれらの誘導体である、例えばドセタキセル（TAXITERE）及びパクリタキセル（ABRAXANE、TAXOL）；ビンカアルカロイド、例えばピンクリスチン（ONCOVIN）、ピンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビン（NAVELBINE）を含むがこれらに限定されない有糸分裂阻害剤；

（4） チェックポイント阻害剤、例えば抗PD-1又はPD-L1抗体ペムブロリズマブ（KEYTRUDA）、ニボルマブ（OPDIVO）、MED14736、及びMPDL3280A；抗CTLA-4抗体イピリムマブ（YERVOY）；並びにLAG3（リンパ球活性化遺伝子3タンパク質）、KIR（キラー細胞免疫グロブリン様受容体）、4-1BB（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9）、TIM3（T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有-3）及びOX40（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4）を標的とするもの；

40

（5） カンプトテシン（CTP）、イリノテカン（CAMPOTOSAR）、トポテカン（HYCAMTIN）、テニポシド（VUMON）、及びエトポシド（EPOSIN）を含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼ阻害剤；

（6） アクチノマイシンD（ダクチノマイシン、COSMEGEN）、ブレオマイシン（B

50

LENOXANE) ドキソルピシン (ADRIAMYCIN)、ダウノルピシン (CERUBIDINE)、エピルピシン (ELLENCE)、フルダラビン (FLUDARA)、イダルビシン、マイトマイシン (MITOSOL)、ミトキサントロン (NOVANTRONE)、プリカマイシンを含むがこれらに限定されない細胞毒性抗生物質；

(7) アミノグルテチミド、アナストロゾール (ARIMIDEX)、レトロゾール (FEMARA)、ボロゾール (RIVIZOR)、エキセメスタン (AROMASIN) を含むがこれらに限定されないアロマターゼ阻害剤；

(8) ゲニステイン、スニチニブ (SUTENT) 及びベバシズマブ (AVASTIN) を含むがこれらに限定されない血管新生阻害剤；

(9) 抗ステロイド及び抗アンドロゲン、例えばアミノグルテチミド (CYTADREN)、ピカルタミド (CASODEX)、シプロテロン、フルタミド (EULEXIN)、ニルタミド (NILANDRON)；

(10) イマチニブ (GLEEVEC)、エルロチニブ (TARCEVA)、ラパチニブ (lapatinib) (TYKERB)、ソラフェニブ (NEXAVAR)、及びアキシチニブ (INLYTA) を含むがこれらに限定されないチロシンキナーゼ阻害剤；

(11) mTOR 阻害剤、例えばエベロリムス、テムシロリムス (TORISEL)、及びシロリムス；

(12) モノクローナル抗体、例えばトラスツズマブ (HERCEPTIN) 及びリツキシマブ (RITUXAN)；

(13) 他の薬剤、例えばアムサクリン；カルメットーゲラン桿菌 (B-C-G) ワクチン；ブセレリン (ETILAMIDE)；クロロキン (ARALEN)；クロドロネート、パミドロネート、及び他のビスホスホネート；コルヒチン；デメトキシビリジン；ジクロロ酢酸；エストラムスチン；フィルグラスチム (NEUPOGEN)；フルドロコルチゾン (FLORINEF)；ゴセレリン (ZOLADEX)；インターフェロン；ロイコボリン；リュープロリド (LUPRON)；レバミソール；ロニダミン；メスナ；メトホルミン；ミトタン (o, p'-DDD, LYSODREN)；ノコダゾール；オクトレオチド (SANDOSTATIN)；ペリホシン；ポルフィマー（特に光線ー及び放射線療法と組み合わせて）；スラミン；タモキシフェン；二塩化チタノセン；トレチノイン；タンパク質同化ステロイド、例えばフルオキシメステロン (ハロTESTIN)；エストロゲン、例えばエストラジオール、ジエチルスチルベストロール (DES)、及びジエンエストロール；プロゲステロン、例えばメドロキシプロゲステロンアセテート (MPA) 及びメゲストロール；並びにテストステロン。

【0249】

従って、別の態様では、特定の実施形態は、KDM1A 媒介性障害の処置を必要とするヒト又は動物対象における KDM1A 媒介性障害を処置するための方法であって、対象における前記障害の減少又は予防に有効な量の本明細書に開示される化合物を、当技術分野で既知の前記障害の処置のための少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて、前記対象に投与することを含む、方法を提供する。関連する態様では、特定の実施形態は、少なくとも1つの本明細書に開示される化合物を、KDM1A 媒介性障害の処置のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて含む、治療的組成物を提供する。

【0250】

本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法によって処置される特定の疾患には、癌、骨髄性疾患、及び炎症性疾患が含まれる。

【0251】

本明細書に開示される化合物によって有利に処置することができる特定の癌には、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、ウィルムス腫瘍、小細胞肺癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌、頭／頸部癌、結腸癌、及び卵巣癌が含まれる。

【0252】

本明細書に開示される化合物によって有利に処置することができる特定の骨髄性疾患には、骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群 (MDS)、急性骨髄性白血病 (AML)、及び慢性骨髄性白血病 (CML) が含まれる。

【0253】

本明細書に開示される化合物によって有利に処置することができる特定の炎症性疾患には、非限定的に：関節炎（サブタイプ及び関連した状態、例えば関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性リウマチ性関節炎、腸炎性関節炎、神経障害性関節炎、乾癬性関節炎、及び化膿性関節炎を含む）；骨粗鬆症、腱炎、滑液包炎、並びに他の関連した骨及び関節障害；胃腸状態、例えば逆流性食道炎、下痢症、炎症性腸障害、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、膵臓の急性及び慢性炎症；例えばウイルス感染症及び嚢胞性繊維症に関連した肺炎症；皮膚関連の状態、例えば乾癬、湿疹、熱傷、日焼け、皮膚炎（例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、及びアレルギー性皮膚炎）、及び蕁麻疹；肺炎、肝炎、そう痒及び尋常性白斑が含まれる。加えて、本発明の化合物は、単独で又は従来の免疫調節剤と組み合わせて、臓器移植患者にも有用である。

10

【0254】

本明細書に開示される化合物は、エピジェネティックな調節因子の操作を介した転写の増大、例えばKDM1Aの阻害が、患者に有益である疾患の処置に使用することができる。これは、機能損失型変異、ハプロ不全をもたらす変異、遺伝子材料の欠失及び重複、又はエピジェネティックな調節機構（を含むがこれらに限定されない）が、遺伝子産物の用量を変化させる効果を有する遺伝子の正常な発現パターンを変化させた疾患に適用される。そのような疾患には、例えば、免疫機能に影響するサイトカインの発現が変化している後天性及び遺伝性の両方の疾患、X連鎖精神遅滞及び認知機能又は運動機能の低下の他の形態、例えばアルツハイマー及びパーキンソン病（後天性又は遺伝性形態のいずれであっても）、脂質障害、例えば高いコレステロール、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質又はトリグリセリド、1型及び2型糖尿病の両方、並びにメンデル遺伝病が含まれる。

20

【0255】

本明細書に開示される化合物によって有利に処置され得る他の障害又は状態は、炎症及び炎症性状態を含む。炎症性状態は、非限定的に：関節炎（サブタイプ及び関連した状態、例えば関節リウマチ、脊椎関節症、痛風関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性リウマチ性関節炎、腸炎性関節炎、神経障害性関節炎、乾癬性関節炎、及び化膿性関節炎を含む）；骨粗鬆症、腱炎、滑液包炎、並びに他の関連した骨及び関節障害；胃腸状態、例えば逆流性食道炎、下痢症、炎症性腸障害、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、膵臓の急性及び慢性炎症；例えばウイルス感染症及び嚢胞性繊維症に関連した肺炎症；皮膚関連の状態、例えば乾癬、湿疹、熱傷、日焼け、皮膚炎（例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、及びアレルギー性皮膚炎）、及び蕁麻疹；肺炎、肝炎、そう痒及び尋常性白斑を含む。加えて、本発明の化合物は、単独で又は従来の免疫調節剤と組み合わせて、臓器移植患者にも有用である。

30

【0256】

自己免疫性障害は、本明細書に開示される化合物を用いた処置によって寛解し得る。自己免疫性障害には、クローン病、潰瘍性大腸炎、皮膚炎、皮膚筋炎、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（GBS）、自己免疫性脳脊髄炎、橋本病、突発性血小板減少性紫斑病、エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、ナルコレプシー、尋常性天疱瘡、悪性貧血、乾癬、乾癬性関節炎、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ、シェーグレン症候群、強皮症、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても既知）、血管炎、及びウェゲナー肉芽腫症が含まれる。

40

【0257】

本明細書に開示される化合物はまた、重度の熱傷、敗血症、外傷、創傷、及び出血—又は蘇生誘導による低血圧に関連した臓器及び組織損傷の処置、並びにまた血管疾患、偏頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、リウマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症を含む神経筋接合部疾患、多発性硬化症を含む白質疾患、サル

50

コイドーシス、腎炎、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、歯周炎、傷害後に発生する膨張、心筋虚血、心血管虚血、及び心停止に後続する虚血を含む虚血等のような疾患において有用である。

【0258】

本明細書に開示される化合物はまた、神経系の特定の疾患及び障害の処置に有用である。KDM1A阻害が有用である中枢神経系障害には、アルツハイマー病を含む皮質性認知症、卒中を原因とする中枢神経系損傷、大脳虚血（限局性虚血、血栓性卒中及び全体的虚血（例えば、心停止に後続する）の両方を含む虚血、及び外傷が含まれる。KDM1A阻害が有用である神経変性障害には、低酸素症、低血糖症、てんかん等の障害における、及び中枢神経系（CNS）外傷（例えば、脊髄及び頭部傷害）の場合の、神経変性又は神経壊死、高圧酸素誘発性痙攣及び毒性、認知症、例えば、初老期認知症、及びAIDS関連の認知症、悪液質、シデナム舞踏病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、コルサコフ病、大脳血管障害に関連した認知障害、過敏症、睡眠障害、統合失調症、鬱病、鬱病又は月経前症候群（PMS）に関連した他の症状、並びに不安が含まれる。

【0259】

本明細書に開示される化合物によって有利に処置される更なる他の障害又は状態は、単独で、又は、標準治療、特に、悪性細胞中の腫瘍抑制遺伝子を元通りにすることにより腫瘍成長を標的とする薬剤と組み合わせた、過剰増殖疾患、特に癌の予防又は処置を含む。処置又は予防され得る血液学的及び非血液学的悪性腫瘍には、多発性骨髄腫、急性及び慢性白血病並びに造血性増殖性及び腫瘍性障害（骨髄異形成症候群（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）を含む）、リンパ腫（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫（低、中、及び高悪性度）を含む）、並びに脳、頭頸部、乳房、肺（非小細胞肺癌を含む）、生殖器系、上部消化管、脾臓、肝臓、腎臓系、膀胱、前立腺及び結腸直腸の固形腫瘍及び悪性腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。本化合物及び方法はまた、例えば放射線療法により生じる線維症の処置に使用することができる。本化合物及び方法は、家族性大腸腺腫症（FAP）又はサルコイドーシスを伴うものを含む、腺腫性ポリープを有する対象を処置し、又はその進行を予防するために使用することができる。非癌性増殖性障害には、更に、乾癬、湿疹、及び皮膚炎が含まれる。

【0260】

本化合物はまた、他の従来の抗炎症療法の代わりに、部分的に又は完全に、例えばステロイド、NSAID、COX-2選択的阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、LTB₄拮抗薬及びLTA₄ヒドロラーゼ阻害剤と共に、併用療法において使用することができる。本明細書に開示される化合物はまた、抗菌又は抗ウイルス薬と治療的に組み合わせられた場合、組織損傷を予防するのに使用することができる。

【0261】

本明細書に開示される化合物はまた、メタボリック障害の処置に有用である。KDM1Aは、フラビンアデノシンジヌクレオチド（FAD）を補助因子として使用して、細胞のFADの利用可能性に応じて、脂肪細胞のエネルギー消費遺伝子をエピジェネティックに調節する。加えて、KDM1A機能の損失は、エネルギー消費及びミトコンドリア代謝の多数の調節因子を誘導し、ミトコンドリア呼吸の活性化をもたらす。更に、高脂肪食を供給されたマウスからの脂肪組織では、KDM1A標的遺伝子の発現が低下している。

【0262】

メタボリック症候群（メタボリック症候群Xとしても既知）は、以下の症状の少なくとも3つを有することにより特徴付けられる：インスリン抵抗性；腹部脂肪—男性では、これは40インチ以上のウェスト、女性では35以上のウェストとして規定される；高い血糖レベル—絶食後、少なくとも110ミリグラム／デシリットル（mg／dL）；高トリグリセリド—血流中少なくとも150mg／dL；低HDL—40mg／dL未満；プロ血栓状態（例えば、血液中の高いフィブリノーゲン又はプラスミノーゲン活性化因子阻害

剤) ; 又は 130 / 85 mmHg 以上の血圧。メタボリック症候群と、他の状態、例えば肥満症、高血圧及び高いレベルのLDLコレステロール（これらの全ては、心血管系疾患の危険因子である）との間に関連が見出されている。例えば、メタボリック症候群とアテローム性動脈硬化症との間に、増大した関連性が示されている。メタボリック症候群を有する人々はまた、2型糖尿病、並びに女性ではPCOS（多嚢胞性卵巣症候群）及び男性では前立腺癌を発症する傾向がより高い。

【0263】

上述したように、インスリン抵抗性は、2型糖尿病を含むいくつかの方法で顕在化し得る。2型糖尿病は、インスリン抵抗性に最も明らかに関連する状態である。代償性高インスリン血症は、多くの場合、明白な糖尿病が発症する前の数十年間、正常なブドウ糖レベルの維持を助ける。最終的に、膵臓のβ細胞は、過剰分泌によりインスリン抵抗性を克服することが不可能となる。ブドウ糖レベルが上昇し、糖尿病の診断が下され得る。2型糖尿病を有する患者は、該患者が疾患の進行期となるまで、高インスリン性のままである。上述したように、インスリン抵抗性はまた、高血圧と相関し得る。本態性高血圧を有する患者の半分は、インスリン抵抗性及び高インスリン性であり、血圧はインスリン抵抗性の程度に関連するというエビデンスが存在する。高脂血症もインスリン抵抗性と関連する。2型糖尿病を有する患者の脂質プロファイルは、血清超低密度リポタンパク質（VLDL）コレステロール及びトリグリセリドレベルの増大、並びに時には低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールレベルの低下を含む。インスリン抵抗性は、低レベルの高密度リポタンパク質HDL）を有する人において見出されている。インスリンレベルはまた、VLDL合成及び血漿トリグリセリドレベルと関連付けられている。

【0264】

本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法により処置される特定の代謝障害及び症状は、少なくとも部分的にKDM1Aにより媒介されるものである。従って、対象におけるインスリン抵抗性の処置のための；対象におけるグリコーゲン蓄積を低減するための；対象におけるHDL又はHDLcを上昇させ、LDL又はLDLcを低下させ、LDL粒子サイズを小さい高密度から正常LDLにシフトし、VLDLを低下させ、トリグリセリドを低下させ、又はコレステロール吸収を阻害するための；対象におけるインスリン抵抗性を低下させ、ブドウ糖利用を向上させ、又は血圧を低下させるための；対象における内臓脂肪を減少させるための；対象における血清トランスアミナーゼを減少させるための；対象におけるミトコンドリア呼吸を減少させるための；又は疾患の処置のための；方法が本明細書に開示され；全ては、治療量の本明細書に記載される化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。更なる実施形態では、処置される疾患は、代謝障害であり得る。更なる実施形態では、代謝障害は：肥満症、糖尿病、特に2型糖尿病、高インスリン血症、ブドウ糖不耐性、メタボリック症候群X、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、及び脂肪肝からなる群から選択され得る。他の実施形態では、処置される疾患は：血管疾患を含む心血管系疾患、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、脳血管疾患、心不全及び末梢血管疾患からなる群から選択され得る。好ましい実施形態では、上記の方法は、低血糖状態の誘導又は維持をもたらさない。

【0265】

ヒト処置に有用であることに加えて、本明細書に開示される特定の化合物及び製剤はまた、哺乳動物、齧歯類等を含む伴侶動物、エキゾチックアニマル及び家畜の獣医学的処置に有用である。より好ましい動物には、馬、犬、及び猫が含まれる。

【0266】

略語のリスト

ACN=MeCN=CH₃CN=アセトニトリル；Boc=tert-ブチルオキシカルボニル；BPIn=4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル；Br₂=臭素；Bu=n-ブチル；t-Bu=tert-ブチル=2, 2-ジメチルエチル；°C=摂氏；CBz=カルボキシベンジル；CDCl₃=重水素化クロロホルム；CD₃CN=重水素化アセトニトリル；DBN=1, 5-ジアザビシクロ（4.3

. 0) ノン-5-エン; DBU=1, 8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン; DCM=CH₂Cl₂=ジクロロメタン; DDTT=3-(ジメチルアミノメチリデン)アミノ)-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン; DIPEA=iPr₂NEt=ジイソプロピルエチルアミン; DMAP=4-ジメチルアミノピリジン; DME₂DA=N, N'-ジメチルエチレンジアミン; DMF=ジメチルホルムアミド; DMF-d₇=ジメチルホルムアミド-d₇; DMSO=ジメチルスルホキシド; DMSO-d₆=ジメチルスルホキシド-d₆; DMT_r=ジメトキシトリチル=(4-メトキシフェニル)₂(フェニル)メチル; D₂O=重水素化水; dppf=1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン; EA=EtOAc=酢酸エチル; ES+=エレクトロスプレー陽イオン化; ES-=エレクトロスプレー陰イオン化; Et=エチル; EtOH=エタノール; h=時間; H=水素; HCl=塩化水素; HCO₂NH₄=ギ酸アンモニウム; H₂O=水; HPLC=高圧液体クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーとしても既知; int.=中間体; iPr=イソプロピル=2-プロピル; IPA=iPrOH=イソプロパノール=2-プロパノール; M=モル(molar); mCPBA=m-クロロ過安息香酸; MeOH=メタノール; MHz=メガヘルツ; mL=ミリリットル; min=分; MS=質量分析; MsCl=塩化メタンスルホニル; MW=マイクロ波; N₂=窒素; NH₃=アンモニア; NH₄OH=水酸化アンモニウム; NMP=N-メチル-2-ピロリドン; ¹H-NMR=プロトン核磁気共鳴; ³¹P-NMR=リン核磁気共鳴; PBS=リン酸緩衝生理食塩水; PE=石油エーテル; Pin=ピナコール=2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジオール; Pin₂B₂=4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-20
 オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン); Piv=ピバロイル=(CH₃)₃C-C(=O)-; prep-HPLC=分取高圧液体クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーとしても既知; RT=室温; NaOH=水酸化ナトリウム; Pd(dppf)Cl₂= [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド; RuPhos=ジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン; THF=テトラヒドロフラン; Py=ピリジン; SFC=超臨界流体クロマトグラフィー; TBSCl=tert-ブチルジメチルシリルクロリド; TEA=トリエチルアミン; TEAB=重炭酸テトラエチルアンモニウム; TfOH=トリフルオロメタンスルホン酸; TMSCl=塩化トリメチルシリル; TFA=トリフルオロ酢酸; K₂CO₃=炭酸カリウム; μL=ul=マイ
 クロリットル。

【発明を実施するための形態】

【0267】

化合物を調製するための一般的合成方法

本開示の実践に以下のスキームを使用することができる。

【0268】

10

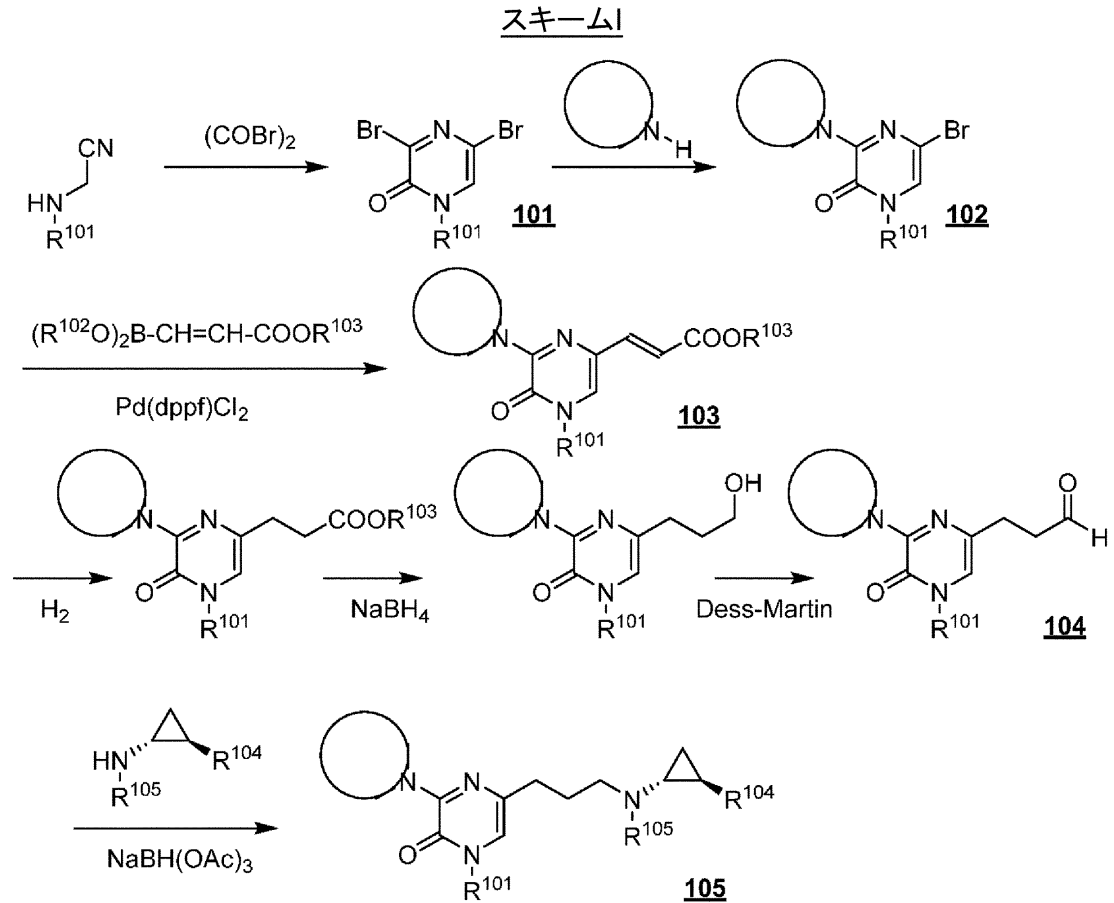
20

30

40

50

【化 1 8】

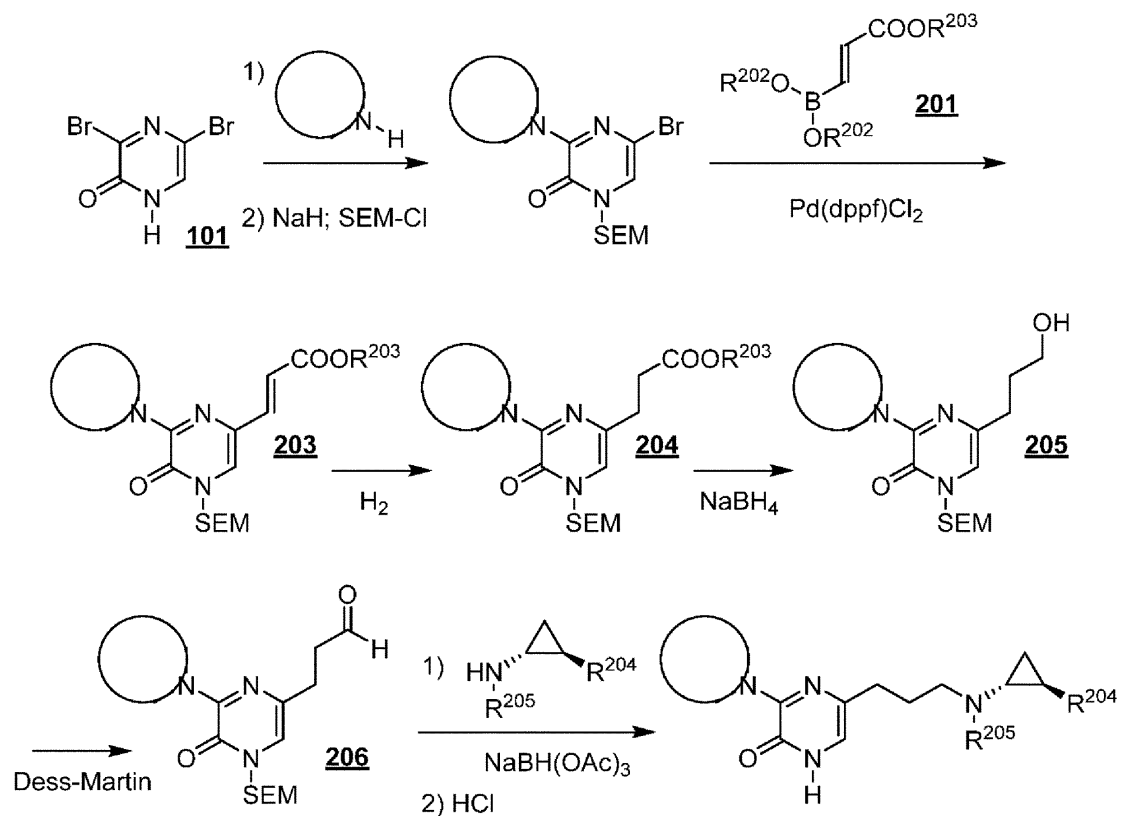


本明細書に開示される特定の実施例は、スキーム I に示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。適切に置換されたアミノアセトニトリルを、臭化オキサリルと反応させてピラジノン 101 を構成する。環状アミンによる求核置換は、選択的に一置換されたピラジノン 102 を提供する。官能化ビニルボロネート試薬との Pd (II) 媒介カップリングにより側鎖が組み込まれて、二重置換されたピラジノン 103 を与える。一連の還元及び酸化ステップによりアルデヒド 104 が得られ、これは還元的アミノ化条件下で置換シクロプロピルアミンとカップリングされて 105 を与える。

【 0 2 6 9】

【化 19】

スキームII



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームIIに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。示されるジブロモピラジノンの環状アミンによる求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート202とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。得られた化合物203は、水素化、ヒドリド還元、及びDess-Martin酸化からなる3ステップの連続によりアルデヒド206に変換される。アルデヒド206は、還元的アミノ化条件下で置換シクロプロピルアミンとカップリングされる。最終的に、SEM基が酸性条件下で除去される。

【0270】

10

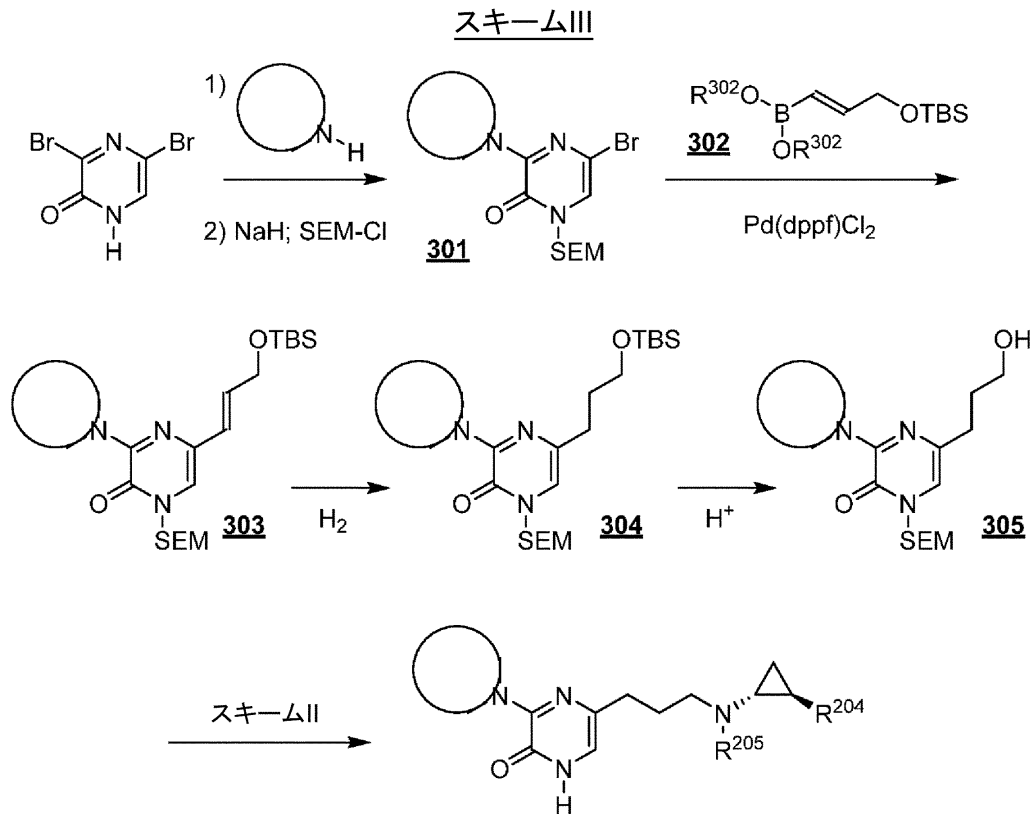
20

30

40

50

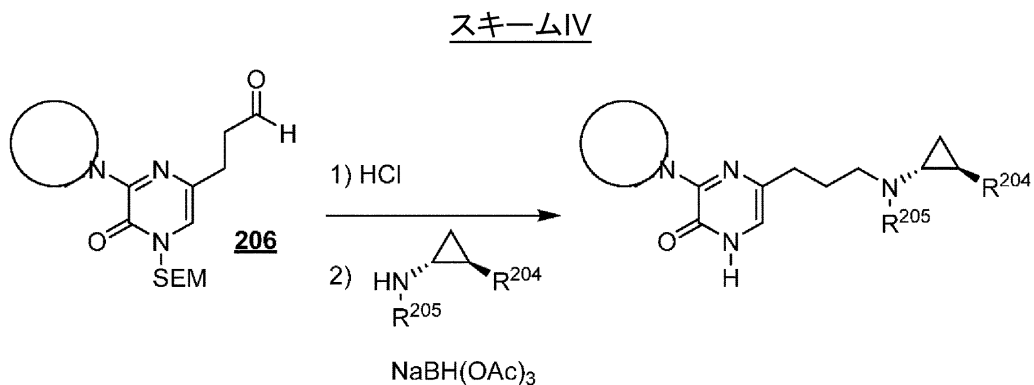
【化 2 0】



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームIIIに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。示されるジブロモピラジノンの環状アミンによる求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート302とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。得られた化合物303は、水素化及びシリルエーテル脱保護からなる2ステップの連続によりアルデヒド305に変換される。所望の生成物への305の変換は、スキームIIIについて記載されるように達成される。

【0271】

【化 2 1】



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームIVに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。スキームIII又はスキームIIIの方法で、又は当技術分野で利用可能な他の方法を用いて調製したアルデヒド206を酸と反応させて、SEM基を除去する。次いで、得られた材料を還元的アミノ化条件下で置換シクロプロピルアミンとカップリングさせる。

【0272】

10

20

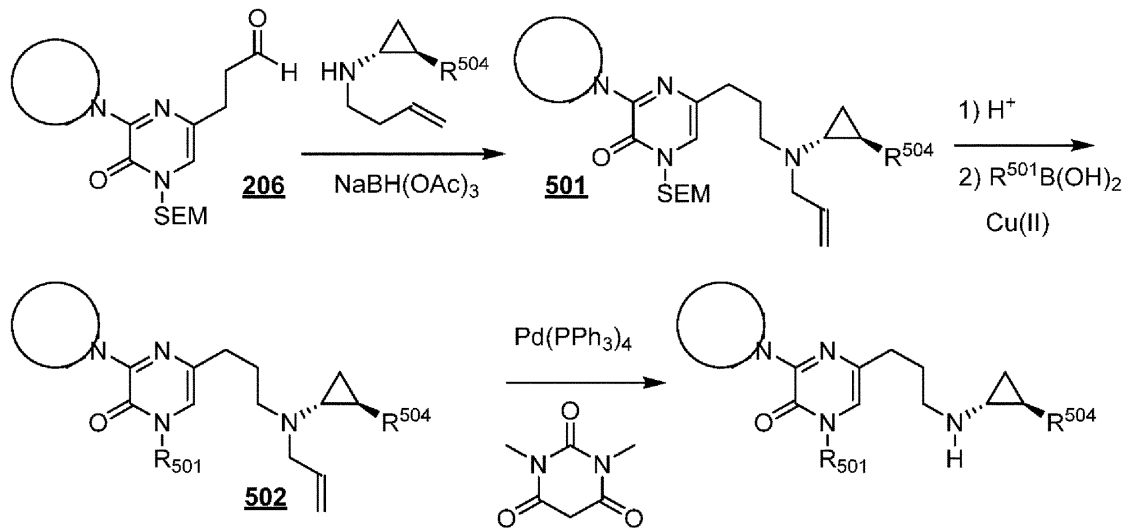
30

40

50

【化 2 2】

スキーム V

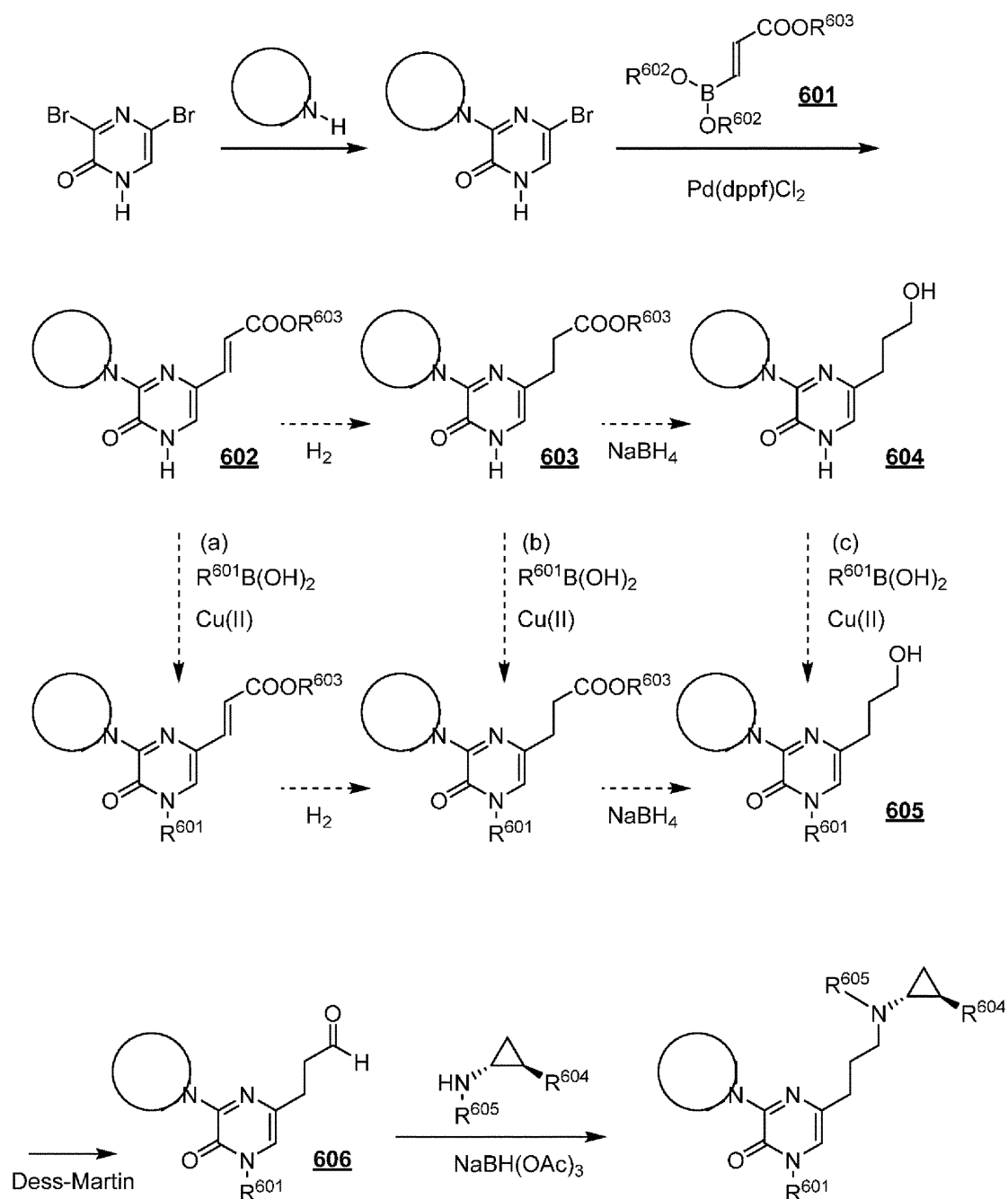


本明細書に開示される特定の実施例は、スキーム V に示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。スキーム I I 又はスキーム I I I の方法により、又は当技術分野で利用可能な他の方法を用いて調製されたアルデヒド 2 0 6 を、還元的アミノ化条件下でアリルシクロプロピルアミンとカップリングさせる。アミン生成物 5 0 1 を酸と反応させて S E M 基を除去し、次いで C u (I I) の存在下で好適なボロン酸エステルとカップリングさせて 5 0 2 を与える。合成は、P d (I I) 触媒によるアリル基の除去により完了する。

【 0 2 7 3】

【化 2 3】

スキームVI(a)(b)(c)

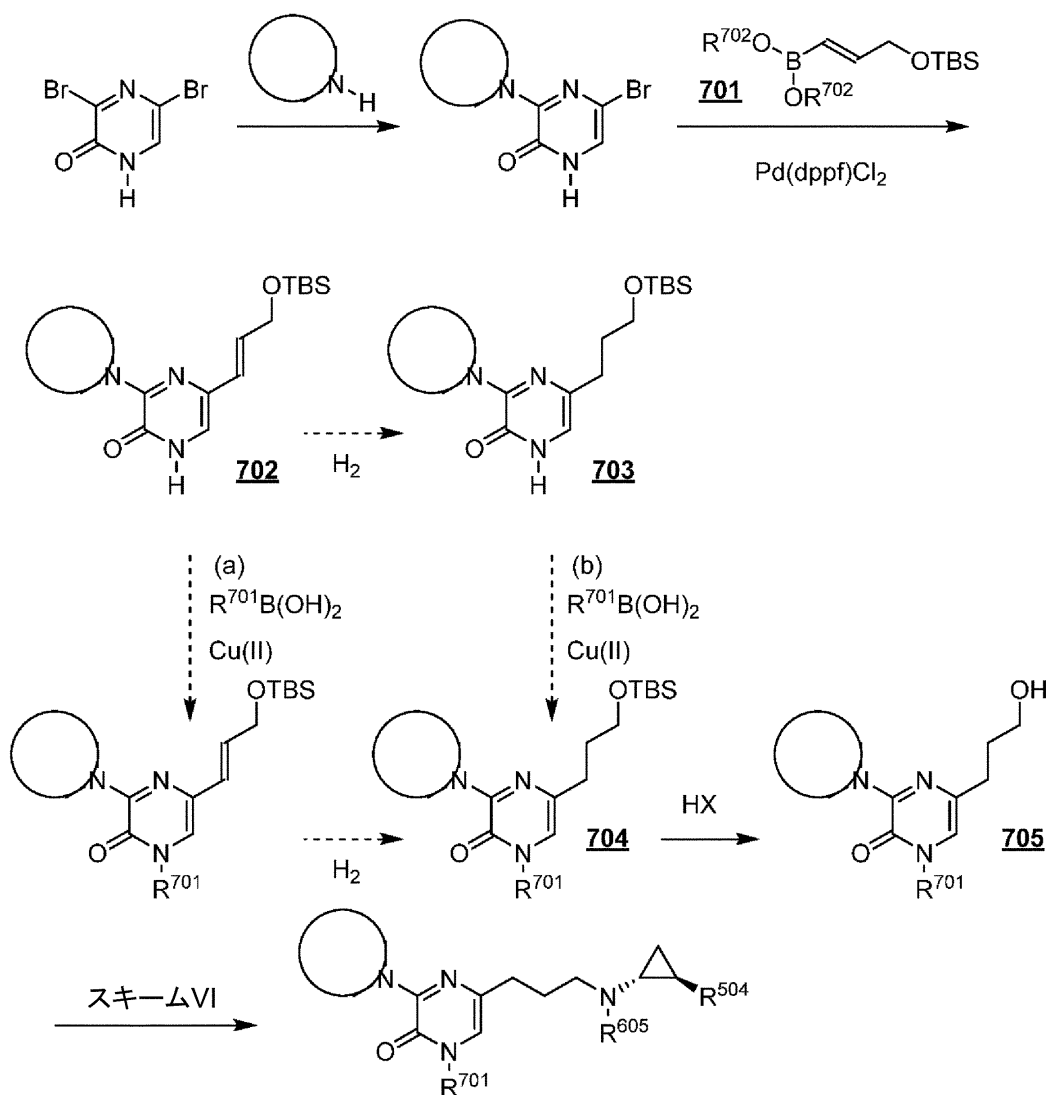


本明細書に開示される特定の実施例は、スキームV Iに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。示されるジプロモピラジノンの環状アミンによる求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート601とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。この段階で、ピラジノン窒素と有機ボロン酸試薬とのCu(II)媒介カップリングについては3つの機会が利用可能である：(a) アルケンの接触水素化前、即ち、602とのカップリング、(b) アルケンの接触水素化後、且つエステルヒドリド還元前、即ち、603とのカップリング、又は(c) アルケンの接触水素化及びエステルのヒドリド還元の両方の後、即ち、604とのカップリング。これらの経路は、スキームI Iの図に示される。3つの経路のいずれの生成物も前進して、アルコール605を提供し、これはDess-Martin酸化を介してアルデヒド606へ、次いで還元的アミノ化を介して所望のシクロプロピルアミン生成物に転換される。

【 0 2 7 4 】

【 化 2 4 】

スキームVII(a)(b)



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームVIIに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。示されるジブロモピラジノンの環状アミンによる求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート701とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。この段階で、ピラジノン窒素と有機ボロン酸試薬とのCu(II)媒介カップリングについては、2つの機会が利用可能である：(a) アルケンの接触水素化前、即ち、702とのカップリング、又は(b) アルケンの接触水素化、即ち、703とのカップリング。これらの2つの経路は、スキームVIIの図に示される。いずれの場合でも、TBSエーテル704は酸により、又は当技術分野で利用可能な他の技術により脱保護される。得られたアルコール705は、スキームVIに開示した経路を介して所望のシクロプロピルアミンに変換される。

【 0 2 7 5 】

10

20

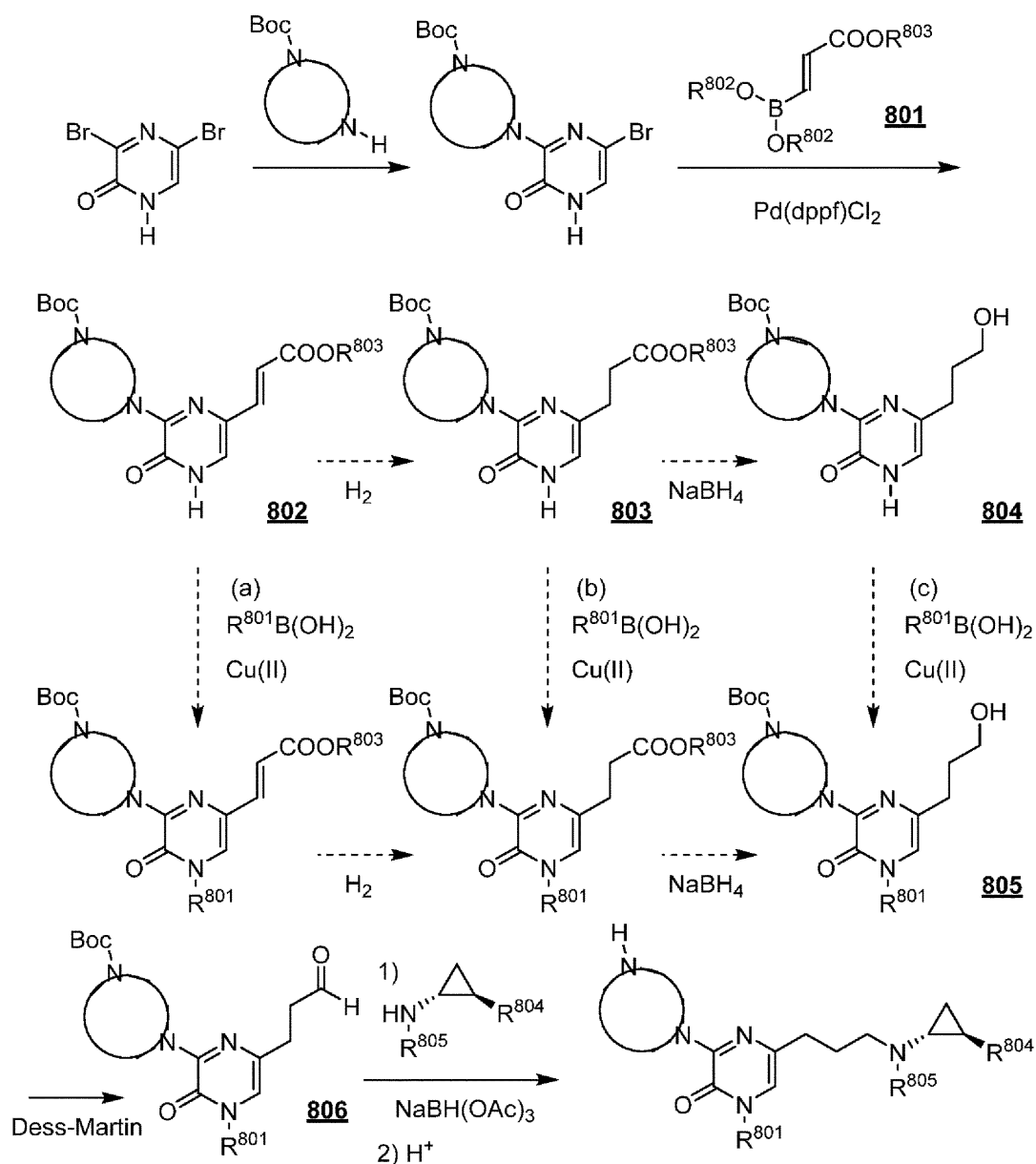
30

40

50

【化 2 5】

スキームVIII(a)(b)(c)



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームVIII(a)(b)(c)に示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。Boc保護アミノ官能基を有する示されるジプロモピラジノンの環状アミンによる求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート801とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。スキームVIIIと同様に、ピラジノン窒素と有機ボロン酸試薬とのCu(II)媒介カップリングについては3つの機会が利用可能であり、スキームVIIIの図に示される。得られたアルコール805をアルデヒド806に変換し、これを次に還元的アミノ化条件に供する。合成は酸によるBoc保護基の除去により完了する。

【0276】

10

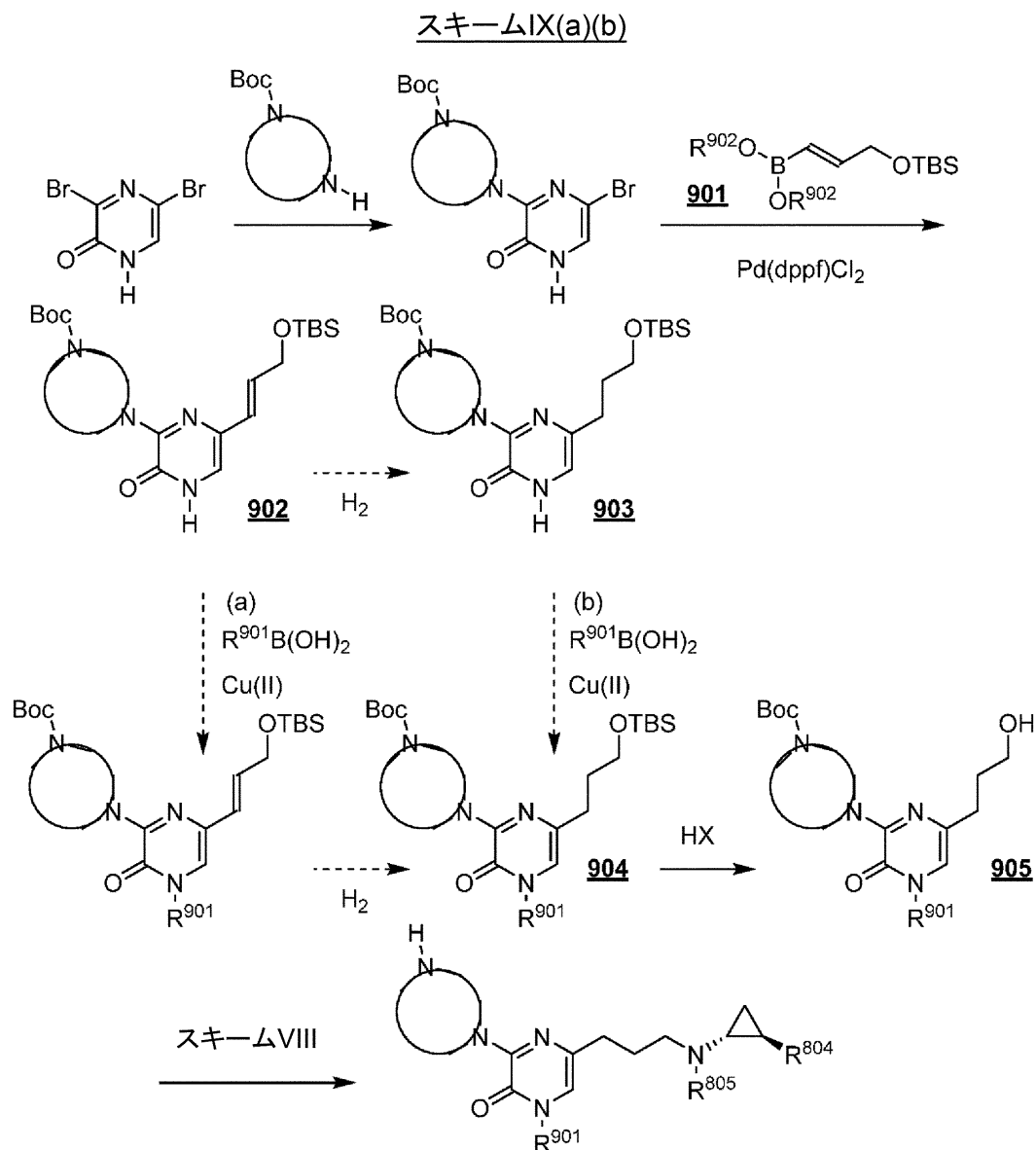
20

30

40

50

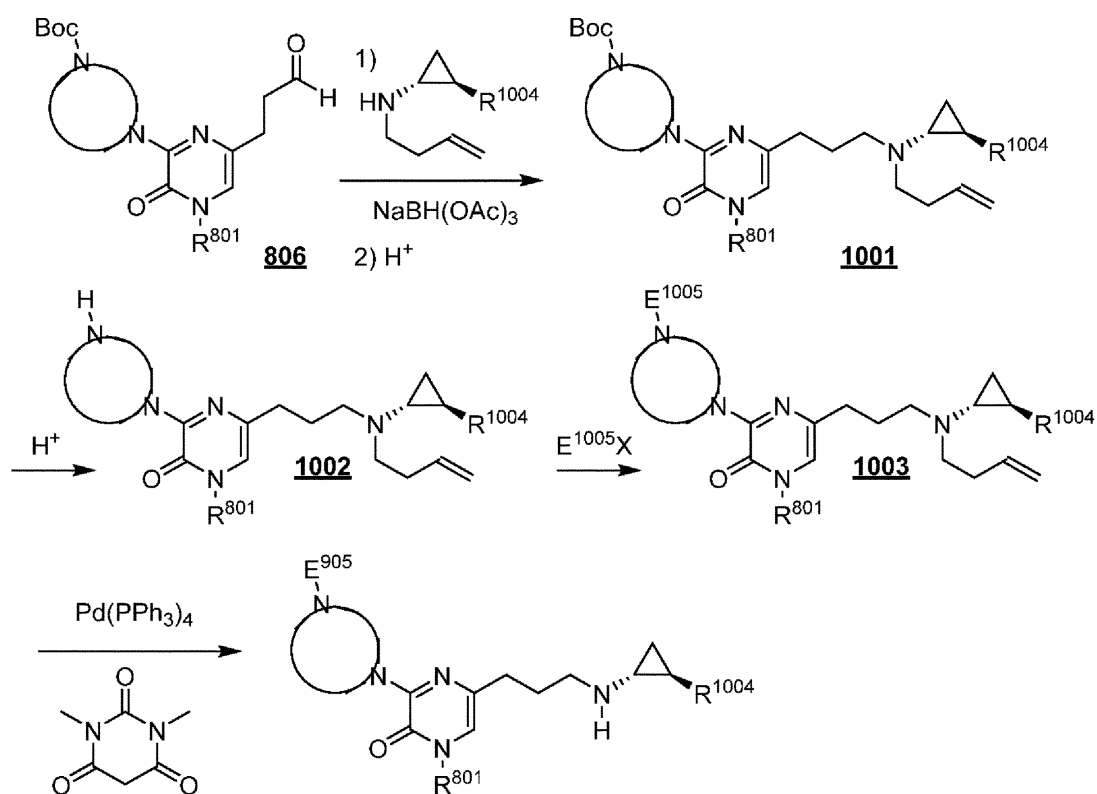
【化 2 6】



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームIXに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。Boc保護アミノ官能基を有する環状アミンによる、示されるジブロモピラジノンの求核置換は、第1の置換基をもたらす。ビニルボロネート901とのPd(II)媒介カップリングは、側鎖を導入する。スキームVIIのように、ピラジノン窒素と有機ボロン酸試薬とのCu(II)媒介カップリングについては2つの機会が利用可能である：(a) アルケンの接触水素化前、即ち、902とのカップリング、又は(b) アルケンの接触水素化、即ち、903とのカップリング。これらの2つの経路は、スキームIXの図に示される。いずれの場合でも、TBSエーテル904は酸により、又は当技術分野で利用可能な他の技術により脱保護される。得られたアルコール905は、スキームVIIに開示した方法を介して所望のシクロプロピルアミンに変換される。

【0277】

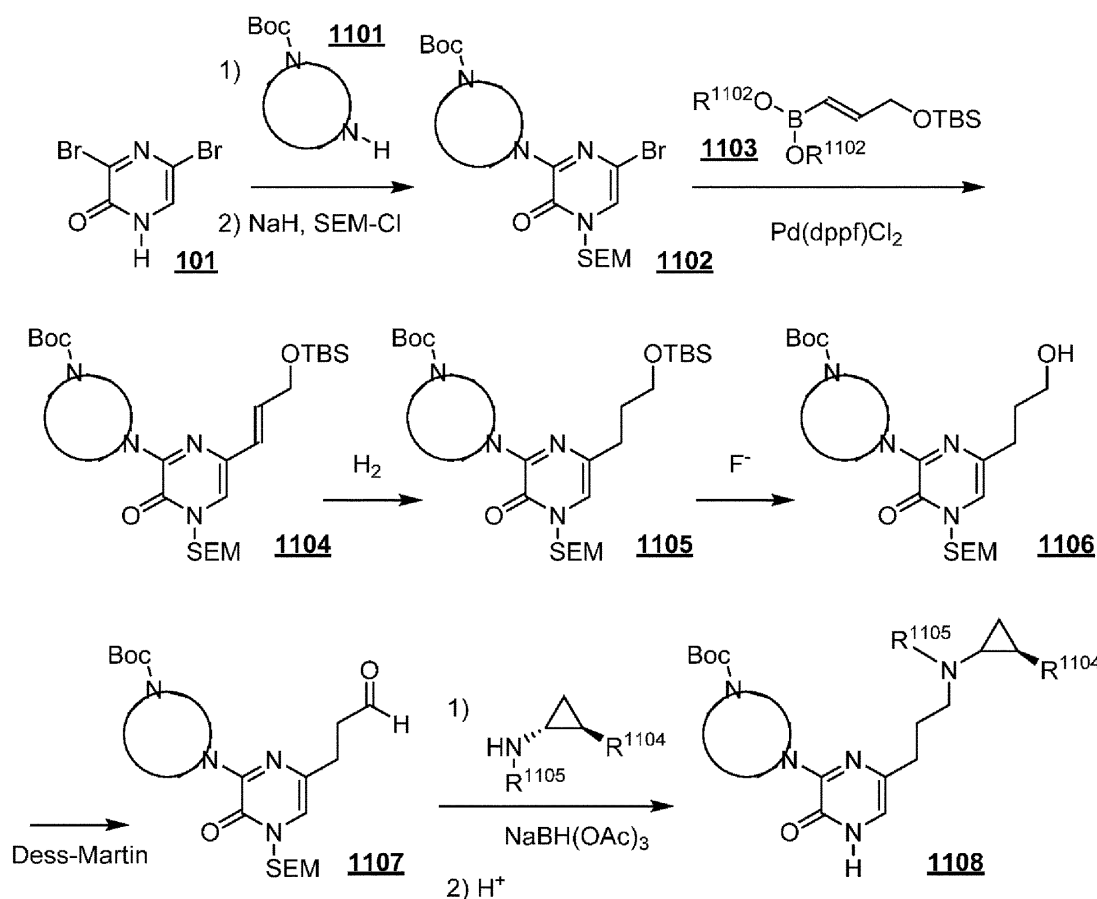
スキームX



【 0 2 7 8 】

【化 28】

スキームXI



本明細書に開示される特定の実施例は、スキームX Iに示す以下の一般的合成手順を用いて合成することができる。ジブロモ前駆体101をモノ保護ジアミン1101と反応させて、選択的に置換されたピラジノン1102を与える。ボロン酸エステル1103とのカップリングにより二置換ピラジノン1104を与える。官能基操作を以前のように進行させてアルデヒド1107を与え、次いでこれを還元的アミノ化条件下でカップリングして1108を与える。

【0279】

本開示を以下の実施例により更に示す。

【実施例】

【0280】

実施例

クロマトグラフィー手順

以下のクロマトグラフィー手順を用いて、下記に開示される化合物を精製することができる。

【0281】

手順A：Sunfire Prep C18 OBDカラム、10 μ m、19 x 250 mm、移動相H₂O (0.05% TFA) / CH₃CN、流速：20 mL / 分、検出器、UV 254 / 210 nm。

【0282】

手順B：(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10))、XBridge C18 OBD Prep カラム、細孔サイズ：100 Å、粒子サイズ：10 μ m、カラムサイズ：19 mm X 250 mm、移動相：H₂O (0.05% TFA) / CH₃CN、検出器、UV 254 / 220 nm。

10

20

30

40

50

【0283】

手順C：(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10))、XBridge C18 OBD Prep カラム、細孔サイズ：100 Å、粒子サイズ：10 μm、カラムサイズ：19mmX250mm、移動相：H₂O (10mm NaHCO₃) / CH₃CN、検出器、UV 254 / 220 nm。

【0284】

手順D：(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10))、XBridge Shield RP18 OBD カラム、細孔サイズ：130 Å、粒子サイズ10 μm、カラムサイズ：19 x 250 mm、移動相：H₂O (0.05% TFA) / CH₃CN、流速：25 mL / 分、検出器、UV 254 / 220 nm。

10

【0285】

手順E：(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10))、XBridge Shield RP18 OBD カラム、細孔サイズ：130 Å、粒子サイズ10 μm、カラムサイズ：19 x 250 mm、移動相：H₂O (10mm NaHCO₃) / CH₃CN、流速：25 mL / 分、検出器、UV 254 / 220 nm。

【0286】

手順F：(2#SHIMADZU (HPLC-01))：カラム、Xselect CSH OBDカラム、粒子サイズ5 μm、カラムサイズ：30 x 150 mm；移動相、H₂O (0.05% TFA) 及び CH₃CN、流速60 mL / 分、検出器、UV 220 / 254 nm。

【0287】

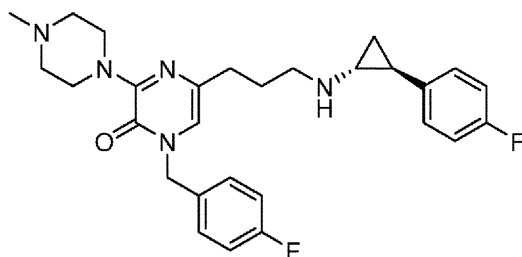
20

手順G：(2#SHIMADZU (HPLC-01))：カラム：Xselect CSHフルオロフェニルOBDカラム、粒子サイズ5 μm、カラムサイズ：19 x 250 mm，5 μm；移動相H₂O (0.05% TFA) 及び CH₃CN、流速：25 mL / 分、検出器254 / 210 nm。

【0288】

実施例1

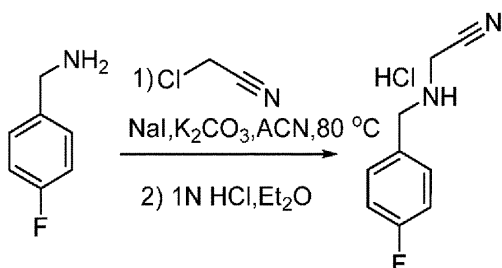
【化29】



30

1 - [4-フルオロベンジル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4メチルピペラジン-1-イル] ピラジン-2 (1H) - オン

【化30】



40

2 - [((4-フルオロフェニル) メチル) アミノ] アセトニトリル

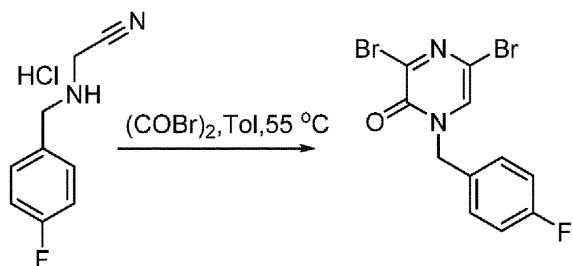
2-クロロ-アセトニトリル (6.6 g、87.90 mmol、1.1 当量)、(4-

50

フルオロフェニル)メタンアミン(10g、79.91mmol、1当量)、 K_2CO_3 (33.1g、239.72mmol、3当量)、及びNaI(119.8mg、0.80mmol、0.01当量)の CH_3CN (200mL)中の混合物を80℃で16時間攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を200mLのEt₂Oに溶解した。得られた溶液を、50mLのジオキサン中HClで希釈した。形成した固体を濾過により収集し、10g(62.37%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0289】

【化31】



10

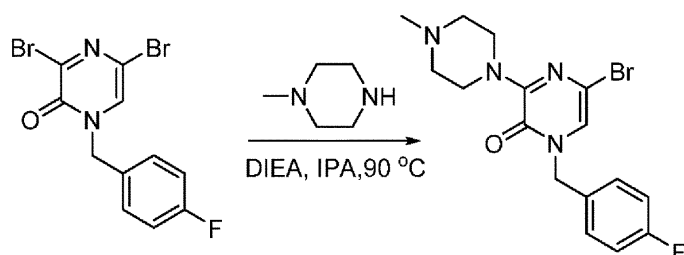
1-((4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジブロモピラジン-2(1H)-オン

20

前のステップからの生成物(12g、59.81mmol、1当量)及び臭化オキサリル(64.5g、299.04mmol、5当量)のトルエン(200mL)溶液を55℃で16時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物を200mLの CH_2Cl_2 に溶解し、2×100mLのaq Na₂CO₃で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥した。残留物をEtOAc/石油エーテル(1:3)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、10g(46.19%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0290】

【化32】



30

3-((4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ブromo-1-((4-フルオロフェニル)メチル)ピラジン-2(1H)-オン(中間体1-3)

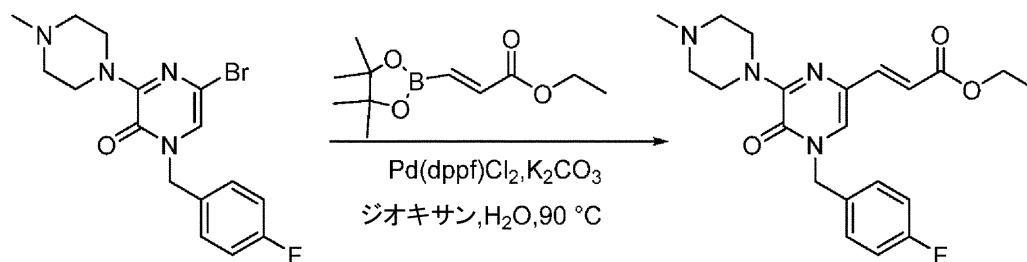
前のステップからのIPA(500mL)中の生成物(10g、27.62mmol、1.00当量)、1-メチルピペラジン(3.31g、33.15mmol、1.20当量)、及びDIEA(7.13g、55.25mmol、2.01当量)の溶液を、90℃で一晩攪拌した。残留物をEtOAc/石油エーテル(5:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、10g(95%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0291】

40

50

【化 3 3】

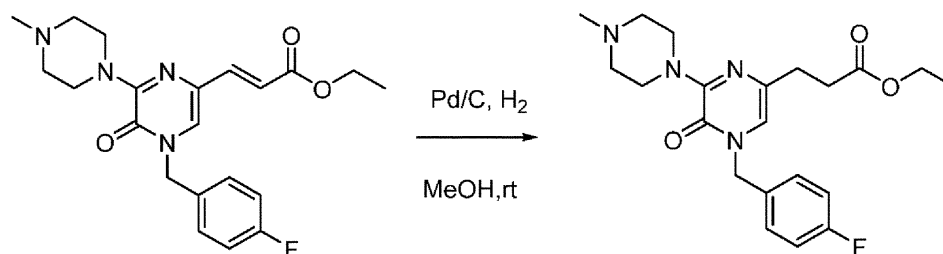


エチル (2 E) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - ((4 - フルオロフェニル) - メチル) ピラジン - 2 - イル] プロペノエート (中間体 1 - 4)

前のステップからの生成物 (6 g 、 1 5 . 7 5 m m o l 、 1 当量) 、エチル (2 E) - 3 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) プロパー 2 - エノエート (5 . 3 4 g 、 2 3 . 6 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 K_2CO_3 (6 . 5 2 g 、 4 7 . 2 4 m m o l 、 3 当量) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (1 . 1 5 g 、 1 . 5 7 m m o l 、 0 . 1 当量) 、ジオキサン (3 0 0 m L) 、及び H_2O (1 0 0 m L) の混合物を N_2 下で $90^\circ C$ で一晩撹拌した。残留物を EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 g (4 8 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 2 9 2 】

【化 3 4】

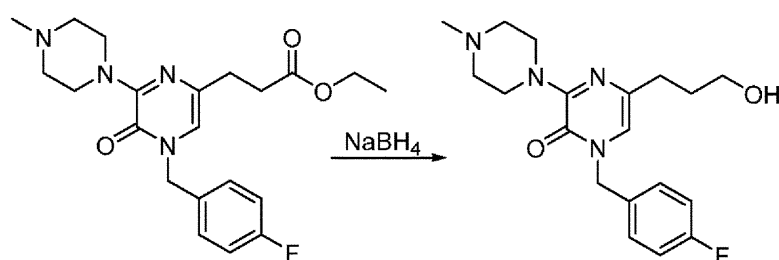


エチル 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - ピラジン - 2 - イル] プロパノエート (中間体 1 - 5)

前のステップからの生成物 (3 g 、 7 . 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の MeOH (5 0 m L) 溶液を、 Pd/C (1 . 0 g) 上で H_2 雰囲気下で室温で 1 時間撹拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮して、2 . 6 g (8 6 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 2 9 3 】

【化 3 5】

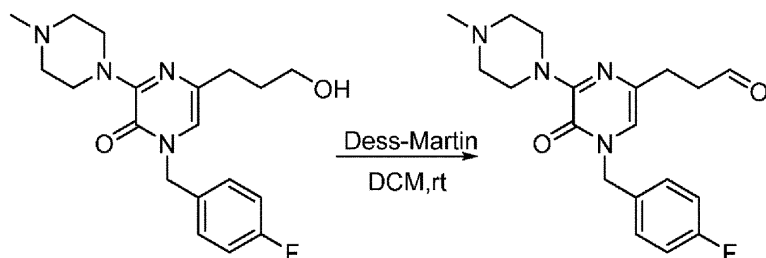


3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパン - 1 - オール (中間体 1 - 6)
撹拌している前のステップからの生成物 (1 . 3 g 、 3 . 2 3 m m o l 、 1 当量) の M

e OH (50 mL) 溶液に、 NaBH_4 (2.46 g、64.68 mmol、20 当量) を一部ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌した。次いで、反応を200 mLの H_2O の添加によりクエンチした。得られた溶液を3 x 100 mLの CH_2Cl_2 で抽出した後、減圧下で濃縮した。残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、700 mg (60%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0294】

【化36】



10

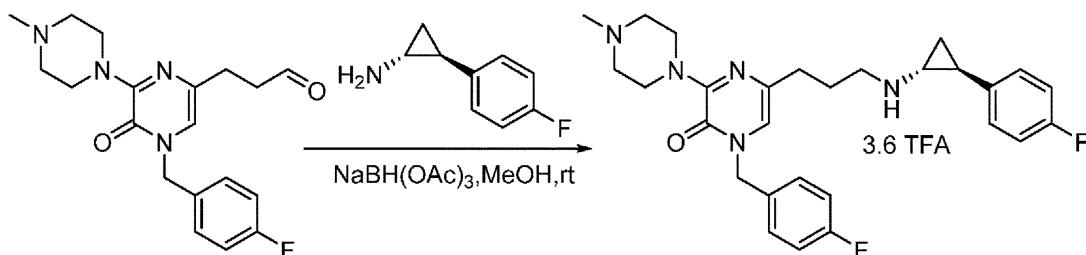
3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル]-5(4H)-オキソピラジン-2-イル]プロパナール (中間体1-7)

前のステップからの生成物 (600 mg、1.67 mmol、1.00 当量) 及び Dess-Martin 試薬 (848 mg、2.00 mmol、1.20 当量) の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した後、真空下で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、400 mg (67%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

【0295】

【化37】



30

1-[4-フルオロベンジル]-5-[3-([(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)-プロピル]-3-[4-メチルピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン (実施例1)

前のステップからの生成物 (400 mg、1.12 mmol、1 当量) 及び (1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロパン-1-アミン (202 mg、1.34 mmol、1.2 当量) の MeOH (20 mL) 溶液を、室温で30分間攪拌した。次いで、溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (568 mg、2.68 mmol、2.4 当量) を室温で加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、反応を30 mLの H_2O の添加によりクエンチした。得られた溶液を3 x 30 mLの CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィー手順A (9分で30%~33% CH_3CN) を用いて精製して、88.2 mg (9%) の表題の化合物を黄色油として得た。

40

LC-MS: (ES, m/z): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm: 7.39-7.36 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.87-4.81 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 6H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.53-2.42 (m, 3H), 2.06-1.9

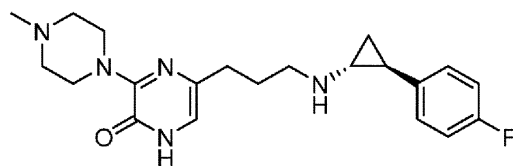
50

8 (m, 2 H) , 1.49 – 1.32 (m, 2 H) .

【0296】

実施例 2

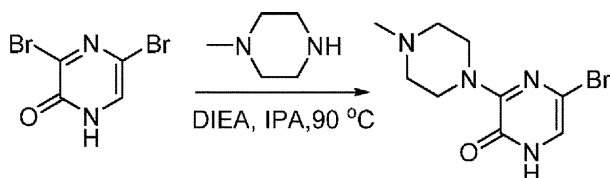
【化38】



10

5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] 3 - [4-メチルピペラジン-1-イル] -ピラジン-2 (1H) -オン

【化39】



5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピラジン-2 (1H) -オン (中間体 2-1)

20

3, 5-ジブロモ-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (10 g、39.84 mmol、1.00 当量)、1-メチルピペラジン (4.38 g、1.1 eq)、及び DIEA (15.41 g、3.0 当量) の IPA (50 mL) 溶液を 90 °C で 16 時間攪拌した後、冷却及び真空下で濃縮して、10 g (91%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0297】

【化40】



30

5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2 (1H) -オン (中間体 2-2)

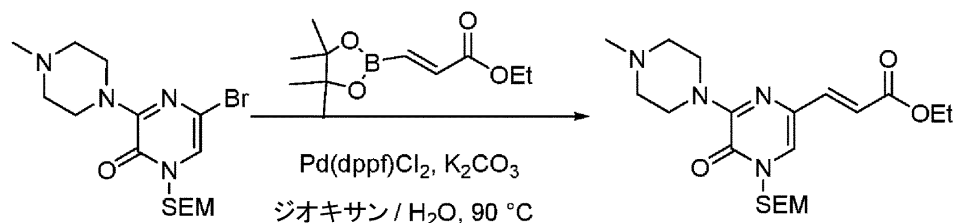
前のステップからの生成物 (10 g、36.76 mmol、1 当量) の DMF (500 mL) 溶液に NaH (60%) (2.21 g、55.25 mmol、1.5 当量) を加えた。得られた溶液を 0 °C で 1 時間攪拌した後、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (9.15 g、55.12 mmol、1.5 当量) の DMF (100 mL) 溶液を、攪拌しながら 30 分間かけて滴加した。得られた溶液を更に室温で 4 時間攪拌した後、500 mL の H₂O で希釈し、3 x 500 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、10.5 g (55.08%) の表題の化合物を黄色油として得た。

40

【0298】

50

【化 4 1】



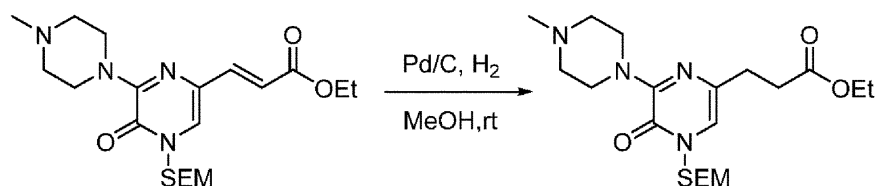
エチル (2 E) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) - エトキシ) メチル] - ピラジン - 2 - イル] プロパノエート (中間体 2 - 3)

10

中間体 1 - 4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (5 g 、 1 2 . 3 9 m m o l) と共に使用した。粗生成物を E t O A c / 石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製精製して、2 . 5 g (5 5 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【 0 2 9 9 】

【化 4 2】



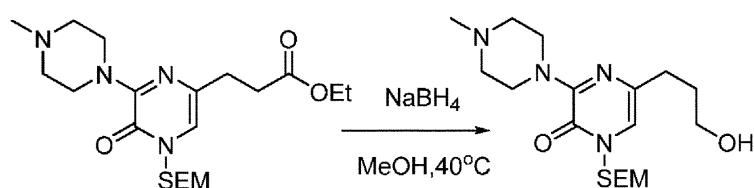
20

エチル 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル] - ピラジン - 2 - イル] プロパノエート (中間体 2 - 4)

中間体 1 - 5 を調製する手順を、中間体 2 - 3 (2 . 5 g 、 5 . 9 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、2 . 2 g (9 3 %) の表題の化合物を固体として得た。

【 0 3 0 0 】

【化 4 3】



30

3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピラジン - 2 - イル] プロパン - 1 - オール (中間体 2 - 5)

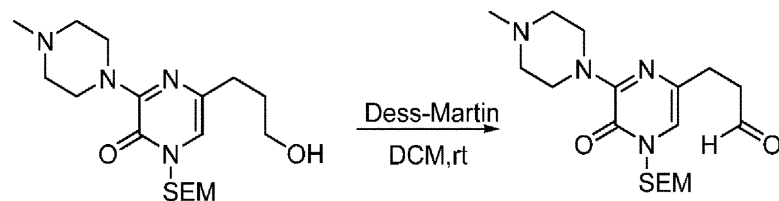
中間体 1 - 6 を調製する手順を、中間体 2 - 4 (2 . 2 g 、 5 . 9 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) と共に使用した。粗生成物を CH_2Cl_2 / MeOH (1 : 1 0) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 . 3 g (5 2 %) の表題の化合物を固体として得た。

40

【 0 3 0 1 】

50

【化 4 4】

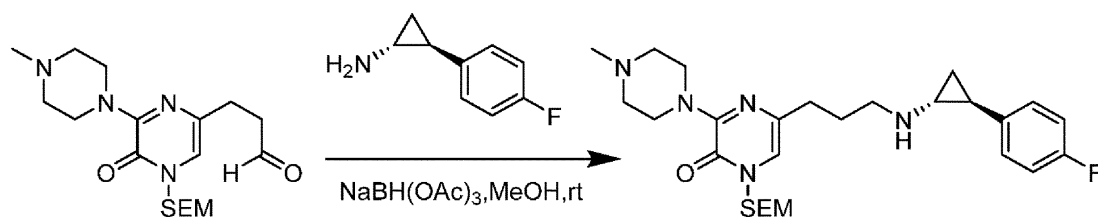


3- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) -5 (4H) -オキソ-4- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピラジン-2-イル] プロパナール (中間体 2-6)

中間体 1-7 を調製する手順を、中間体 2-5 (1.3 g、3.40 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、700 mg (74%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0302】

【化 4 5】

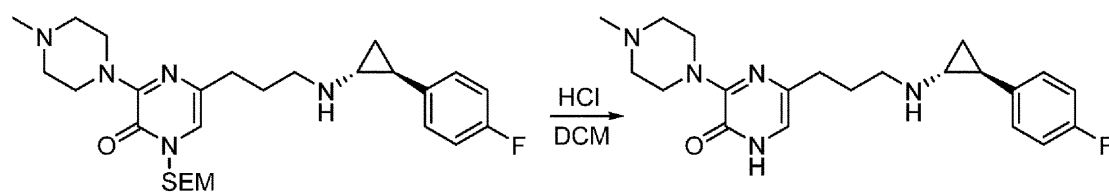


5- (3- [[(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) -3- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピラジン-2 (1H) -オン (中間体 2-7)

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、中間体 2-6 (700 mg、1.84 mmol、1.00 当量) と共に使用した。残留物を EtOAc / 石油エーテル (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、400 mg (69%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0303】

【化 4 6】



5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] 3- [4-メチルピペラジン-1-イル] -ピラジン-2 (1H) -オン (実施例 2)

中間体 2-7 (300 mg、0.58 mmol、1.00 当量) の aq HCl (25 mL) / CH₂Cl₂ (25 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した後、クロマトグラフィー手順 E (7 分で 28%~60% CH₃CN)、R_t: 6.20 分を用いて精製して、44.1 mg (20%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 386 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.06-7.03 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.65-6.62 (s, 1H), 3.82-3.72 (s, 4H), 2.78-2

10

20

30

40

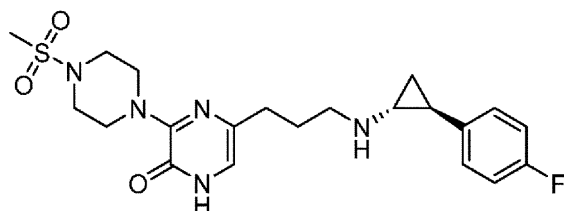
50

. 72 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 4H), 2.48–2.42 (m, 2H), 2.36–2.30 (m, 4H), 1.90–1.85 (m, 3H), 1.10–1.02 (m, 1H), 1.02–0.95 (m, 1H).

【0304】

実施例 3

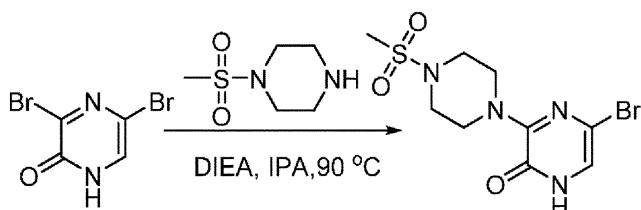
【化47】



10

5-[[3-([(1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]amino)propyl]-3-[[4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl]pyrazin-2(1H)-one

【化48】



20

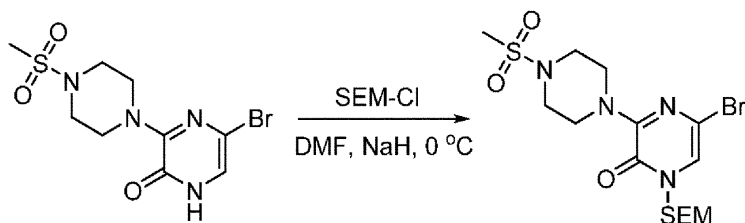
5-bromo-3-((4-((methylsulfonyl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazin-2(1H)-one (intermediate 3-1)

中間体2-1を調製する手順を、3,5-ジブromo-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (10 g, 39.39 mmol, 1.00 当量) 及び 1-(メチルスルホニル)-ピペラジン (7.80 g, 47.56 mmol, 1.21 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (4:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、10 g (75%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

30

【0305】

【化49】



40

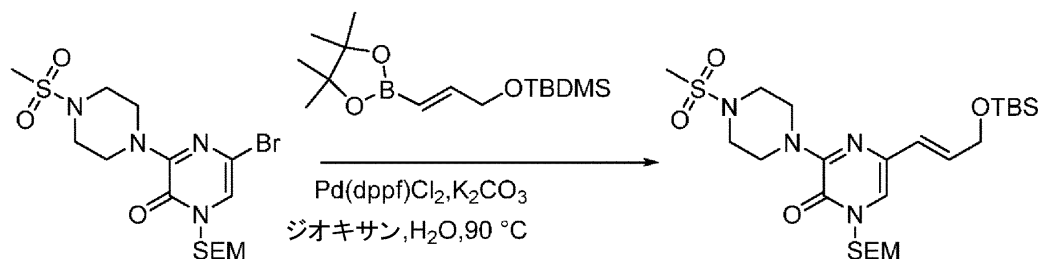
5-bromo-3-((4-((methylsulfonyl)piperidin-1-yl)-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pyrazin-2-one (intermediate 3-2)

中間体2-2を調製する手順を、中間体3-1と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、8.2 g (59%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0306】

50

【化50】



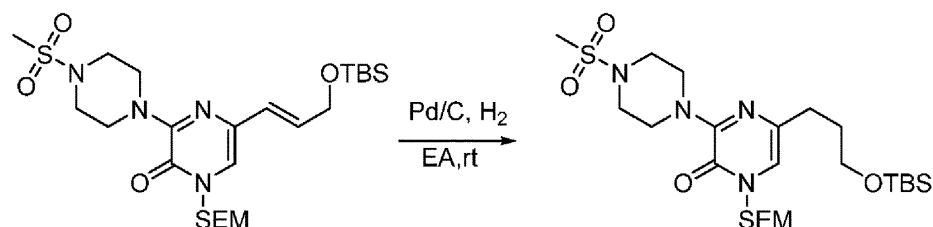
10

(E)-5-[3-((tert-butylジメチル)シリル)オキシ]プロペン-1-イル]-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]ピラジン-2(1H)-オン(中間体3-3)
 中間体3-2(8.2g、17.56mmol、1当量)、tert-ブチルジメチル[([2E]-3-[テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル]プロパー-2-エン-1-イル)オキシ]シラン(7.85g、26.34mmol、1.5当量)、K₂CO₃(7.27g、52.68mmol、3当量)、Pd(dppf)Cl₂(1.28g、1.74mmol、0.1当量)、ジオキサン(450mL)、及びH₂O(150mL)の混合物を90℃で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、EtOAc/石油エーテル(1:2)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3.2g(33%)の表題の化合物を黄色油として得た。

20

【0307】

【化51】



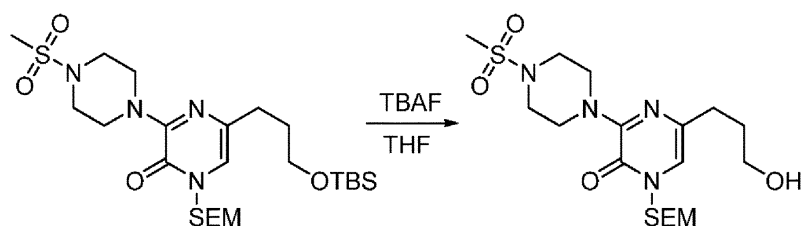
30

5-[3-((tert-ブチルジメチル)シリル)オキシ]プロピル]-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]ピラジン-2(1H)-オン(中間体3-4)

中間体3-3(1.5g、2.68mmol、1.00当量)のEtOAc(100mL)溶液を、Pd/C(0.15g)上でH₂雰囲気下で室温で2時間攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮して、1.2g(80%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0308】

【化52】



40

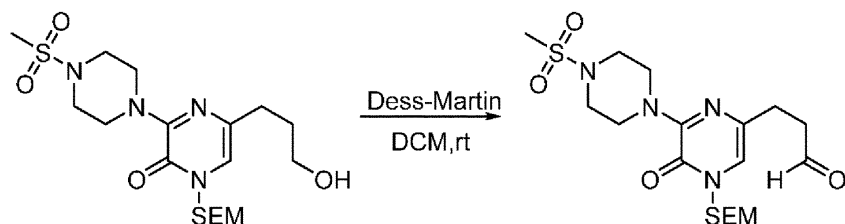
3-[6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]ピラジン-2-イル]プロパン-1-オール(中間体3-5)

50

中間体 3-4 (1.2 g、2.14 mmol、1 当量) 及び TBAF (10 mL、THF) の THF (50 mL) 溶液を、室温で 2 時間攪拌した。残留物を CH₃CN/H₂O (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、750 mg (78%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0309】

【化53】



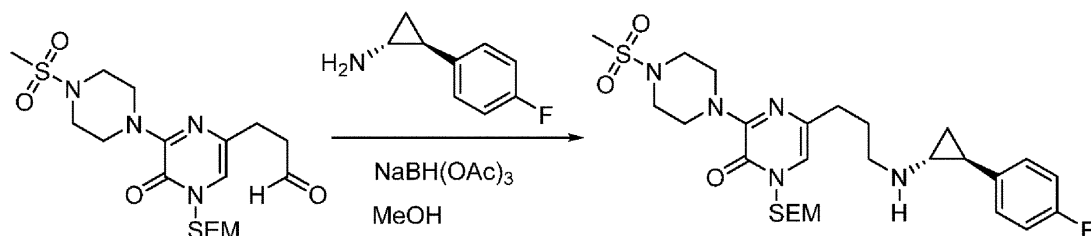
10

3-[6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2-イル]-プロパナール

中間体 1-7 を調製する手順を、中間体 3-5 (600 mg、1.34 mmol) と共に使用して、400 mg (67%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0310】

【化54】



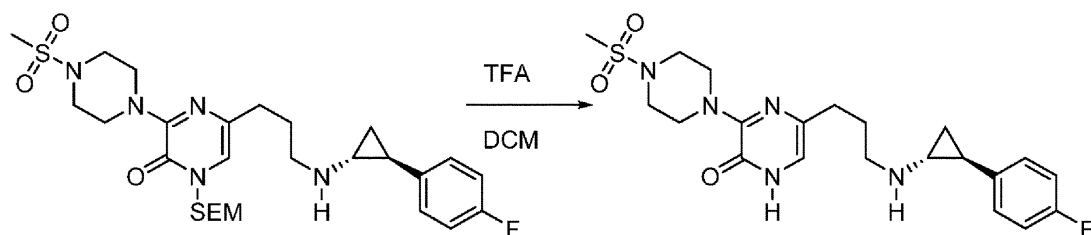
30

5-(3-[[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]プロピル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]ピラジン-2(1H)-オン

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (400 mg、0.899 mmol、1 当量) と共に使用した。粗反応生成物を EtOAc/石油エーテル (2:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、300 mg (58%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0311】

【化55】



40

5-[3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ]プロピル]-3-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン

前のステップからの生成物 (300 mg、0.52 mmol、1 当量) 及び TFA (2

50

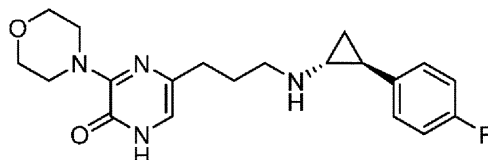
mL) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を、室温で1時間攪拌した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 B (9 分で 10.0% ~ 29.0% CH_3CN) を用いて精製して、49.1 mg (21%) の表題の化合物を黄色油として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 450 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.20–7.17 (m, 2H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.89–3.80 (m, 4H), 3.30–3.27 (m, 4H), 3.26–3.22 (m, 2H), 2.98–2.94 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.47–2.42 (m, 1H), 2.08–2.01 (m, 2H), 1.50–1.46 (m, 1H), 1.40–1.34 (m, 1H).

【0312】

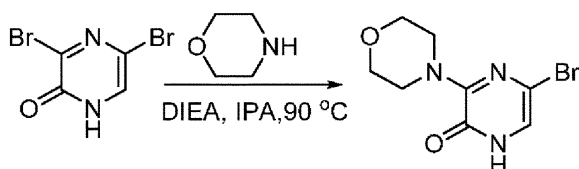
実施例 4

【化 56】



5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-モルホリノピラジン2(1H)オン

【化 57】

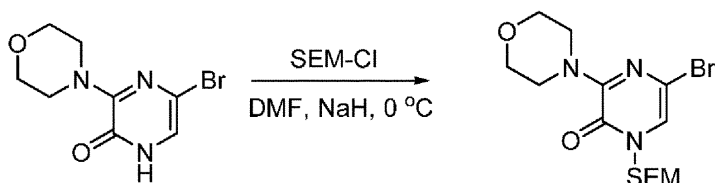


5-ブromo-3-(モルホリン-4-イル)-ピラジン-2(1H)-オン (中間体 4-1)

中間体 2-1 を調製する手順を、3, 5-ジブromo-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (10 g、39.39 mmol、1.00 当量) 及びモルホリン (5.1 g、58.54 mmol、1.50 当量) と共に使用して、90 °C で 2 時間の反応時間を用いて、9 g (88%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0313】

【化 58】

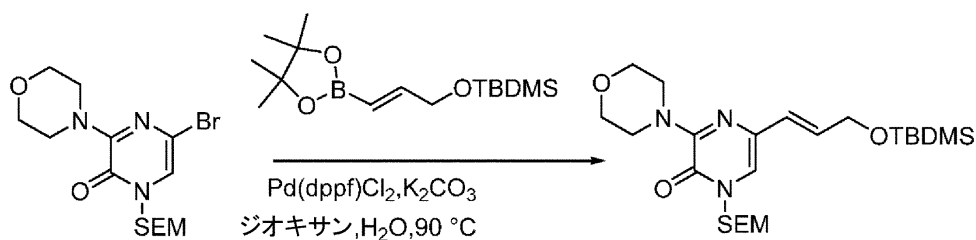


5-ブromo-3-(モルホリン-4-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン (中間体 4-2)

中間体 4-1 (9 g、34.60 mmol、1.00 当量)、NaH (2.4 g、100.00 mmol、3.00 当量)、及び [2-(クロロメトキシ)エチル] トリメチルシラン (8.6 g、51.58 mmol、1.50 当量) の DMF (80 mL) 中の混合物を、0 ~ 10 °C で 3 時間攪拌した。反応をクエンチし、500 mL の EtOAc で希釈した。得られた混合物を 5 x 200 mL の H₂O で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮して、7 g (52%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0314】

【化59】



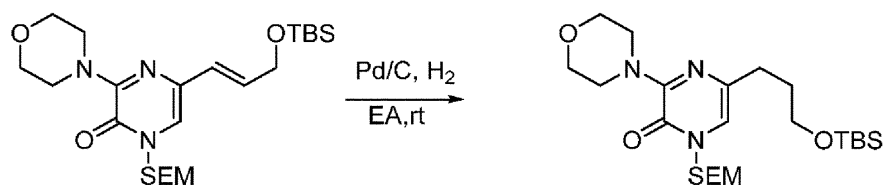
10

(E)-5-[[3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl]-3-(morpholin-4-yl)-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-pyrazin-2(1H)-one (intermediate 4-3)

中間体3-3を調製する手順を、中間体4-2 (7 g、17.93 mmol) と共に使用して、 90°C で2時間の反応時間を用いて、3.6 g (42%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0315】

【化60】



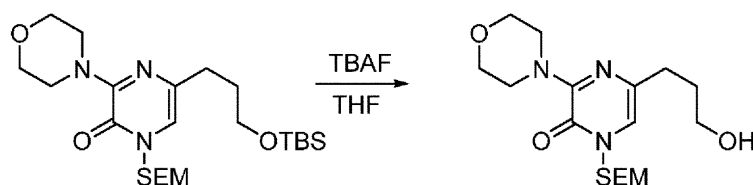
20

5-[[3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl]-3-(morpholin-4-yl)-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-pyrazin-2(1H)-one (intermediate 4-4)

中間体3-4を調製する手順を、中間体4-3 (3.6 g、7.47 mmol、1.00 当量) と共に使用して、3.2 g (89%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0316】

【化61】



30

3-[[6-(morpholin-4-yl)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-pyrazin-2-yl]propan-1-ol (intermediate 4-5)

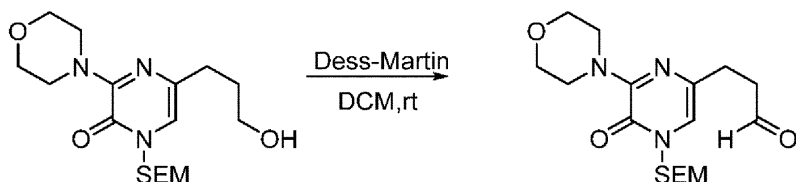
中間体4-4 (1.4 g、2.89 mmol、1.00 当量) 及び TBAF (5 mL、1.20 当量) の THF (30 mL) 溶液を、 25°C で2時間攪拌した。残留物を $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (2:1) を使用するシリカゲルカラムで精製して、0.73 g (68%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

40

【0317】

50

【化 6 2】

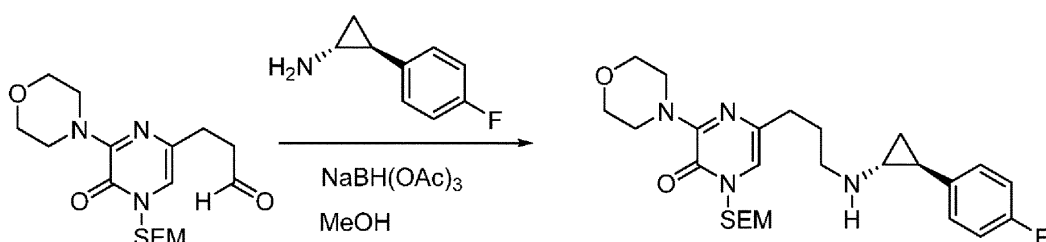


3-〔6-(モルホリン-4-イル)-5(4H)-オキソ-4-〔(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル〕-ピラジン-2-イル〕-プロパナール(中間体4-6)

中間体1-7を調製する手順を、中間体4-5(700mg、1.89mmol、1.00当量)と共に使用して、0.35g(50%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0318】

【化 6 3】

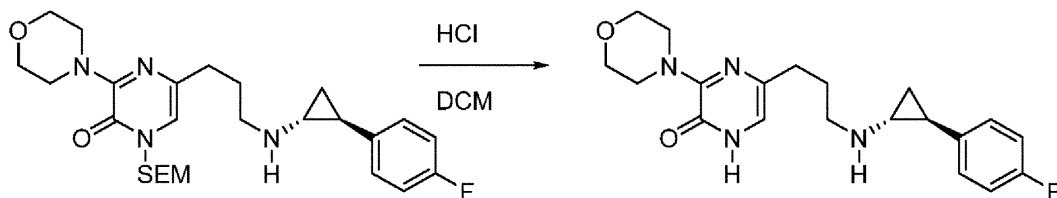


5-(3-〔〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕アミノ〕プロピル)-3-(モルホリン-4-イル)-1-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕ピラジン-2(1H)-オン(中間体4-7)

中間体4-6(350mg、0.95mmol、1.00当量)、(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(170mg、1.12mmol、1.10当量)、NaBH(OAc)₃(480mg、2.26mmol、2.40当量)、及びMeOH(20mL)の混合物を25℃で2時間攪拌した後、100mLのCH₂Cl₂で希釈し、3×20mLのH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、0.32g(67%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0319】

【化 6 4】



5-[3-(〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕アミノ)プロピル]-3-モルホリノピラジン2(1H)オン

中間体2-7から実施例2を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物(320mg、0.64mmol)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順B(8分で30.0%~50.0% CH₃CN)を用いて精製して、115.4mg(49%)の表題の化合物を白色固体として得た。

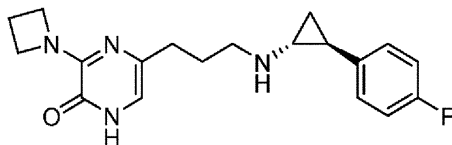
LC-MS: (ES, m/z): 373 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.23-7.13 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 2H), 6.70-6.60 (s, 1H), 3.80-3.68 (m, 8H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.59-2.36 (m

, 3 H), 2.07–1.97 (m, 3 H), 1.52–1.30 (m, 2 H).

【0320】

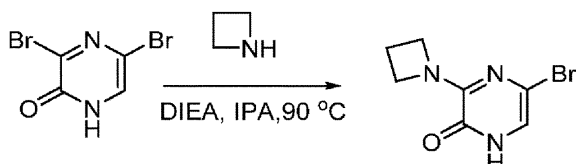
実施例 5

【化65】



3-[アゼチジン-1-イル]-5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-ピラジン2(1H)-オン

【化66】

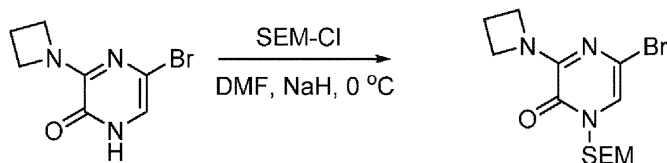


5-ブromo-3-(アゼチジン-1-イル)-ピラジン-2(1H)-オン

中間体2-1を調製する手順を、3, 5-ジブromo-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン(10 g、39.39 mmol、1.00当量)及びアゼチジン(2.75 g、47.56 mmol、1.21当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(4:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、7.1 g(78.1%)の表題の化合物(compound)を白色固体として得た。

【0321】

【化67】

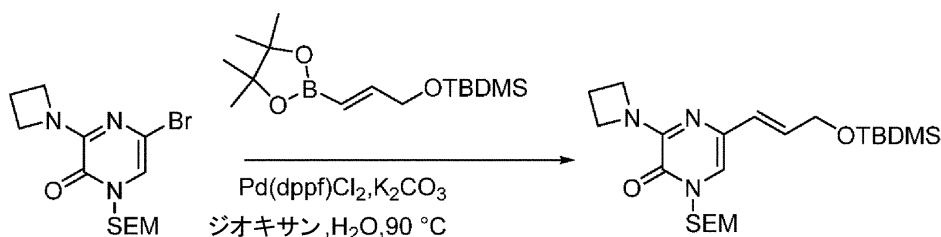


5-ブromo-3-(アゼチジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン

中間体2-2を調製する手順を、前のステップからの生成物(7.1 g、30.87 mmol、1当量)と共に使用して、7.2 g(64.8%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0322】

【化68】

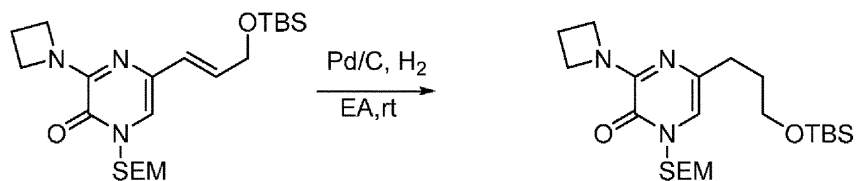


(E)-5-[[3-((tert-ブチルジメチル)シリル)オキシ]プロペン-1-イル]-3-(アゼチジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン

中間体 3-3 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (7.2 g、20.0 mmol) と共に使用して、3.30 g (36.4%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0323】

【化69】



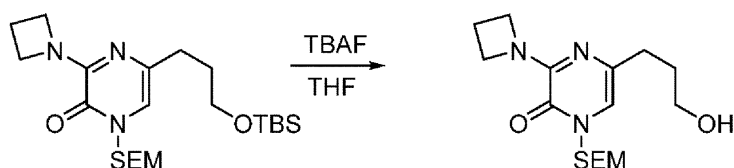
10

5-[[3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)propyl]-3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-2(1H)-one]

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3.30 g、7.30 mmol、1.00 当量) と共に使用して、3.10 g (94%) の表題の化合物を橙色油として得た。

【0324】

【化70】



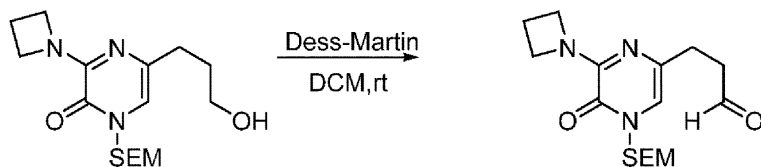
20

3-[6-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-propan-1-ol]

中間体 3-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3.0 g、6.61 mmol、1 当量) と共に使用して、1.5 g (66.76%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0325】

【化71】



30

3-[6-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5(4H)-oxo-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-propanal]

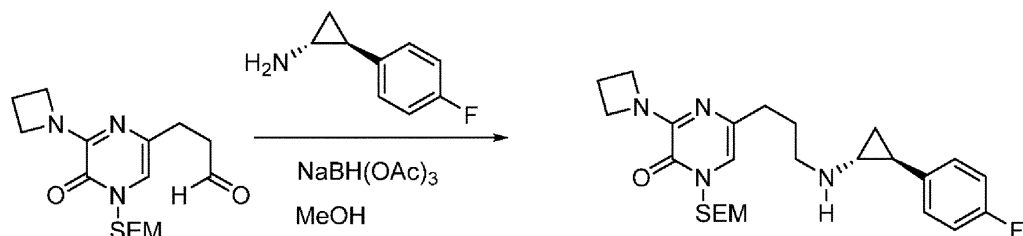
中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.00 g、2.94 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.6 g (60.35%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0326】

40

50

【化 7 2】

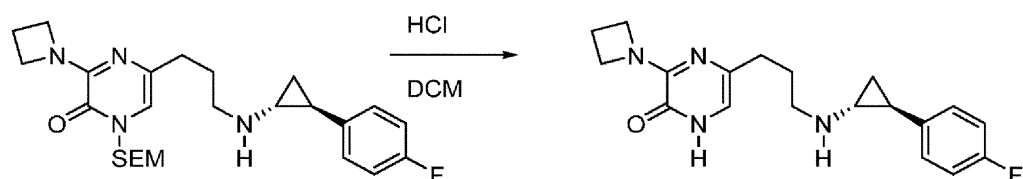


5 - (3 - [[(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (6 0 0 m g 、 1 . 7 8 m m o l) と共に使用した。粗生成物を、E t O A c / 石油エーテル (2 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5 0 0 m g (5 9 . 6 %) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 3 2 7】

【化 7 3】



3 - [アゼチジン - 1 - イル] - 5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - ピラジン 2 (1 H) - オン

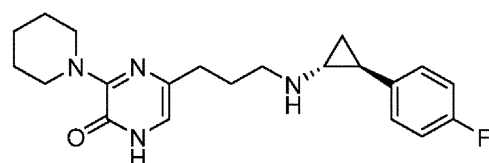
中間体 2 - 7 から実施例 2 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (5 0 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l 、 1 当量) と共に使用した。粗生成物 (5 m L) をクロマトグラフィー手順 A (1 0 % ~ 5 8 % C H 3 C N) を用いて精製して、3 9 . 1 m g (1 0 . 8 1 %) の表題の化合物を白色固体として得た。

L C - M S : (E S , m / z) : 3 4 3 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) δ p p m : 7 . 2 3 - 7 . 1 8 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 4 . 6 1 (s , 4 H) , 3 . 2 2 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 2 (m , 5 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 5 4 - 1 . 4 7 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 3 3 (m , 1 H) .

【0 3 2 8】

実施例 6

【化 7 4】



5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [ピペリジン - 1 - イル] ピラジン 2 (1 H) - オン

10

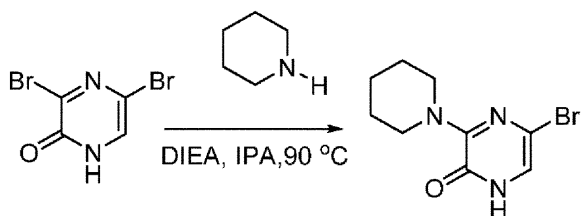
20

30

40

50

【化 7 5】

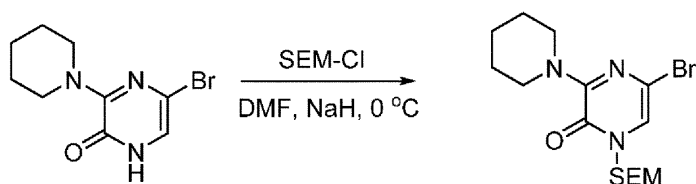


5-ブロモ-3-(ピペリジン-1-イル)-ピラジン-2(1H)-オン(中間体6-1)

中間体2-1を調製する手順を、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(15g、59.08mmol、1当量)及びピペリジン(7.5g、88.62mmol、1.5当量)と共に使用して、12g(78.69%)の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0329】

【化 7 6】

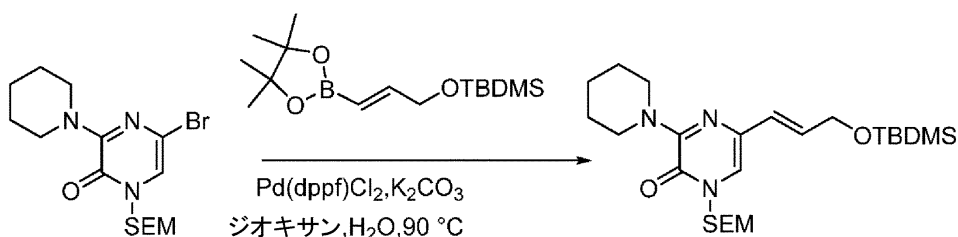


5-ブロモ-3-(ピペリジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン

中間体4-2を調製する手順を、前のステップからの生成物(3.9g、15.11mmol)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:30)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4.2g(71.6%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0330】

【化 7 7】



(E)-5-[[3-((tert-ブチルジメチル)シリル)オキシ]プロペン-1-イル]-3-(ピペリジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-3を調製する手順を、前のステップからの生成物(4g、10.30mmol)と共に使用して、90 °Cで12時間の反応時間を用いて、1.2g(24.3%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0331】

10

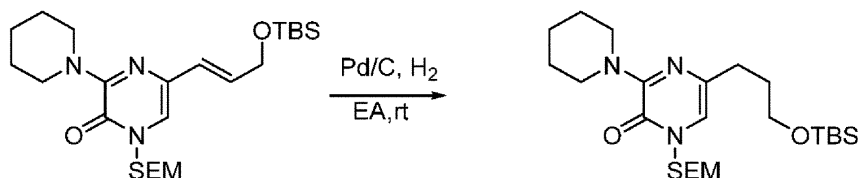
20

30

40

50

【化 7 8】



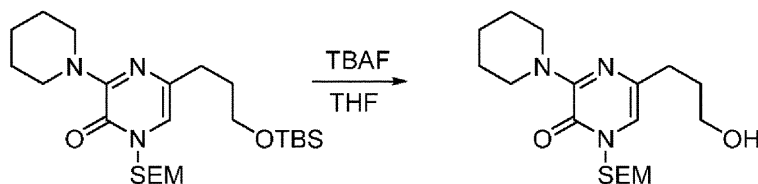
5-[[3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-3-(ピペリジン-1-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2(1H)-オン

10

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.2 g、2.50 mmol、1 当量) と共に使用して、1.1 g (91.28%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0332】

【化 7 9】



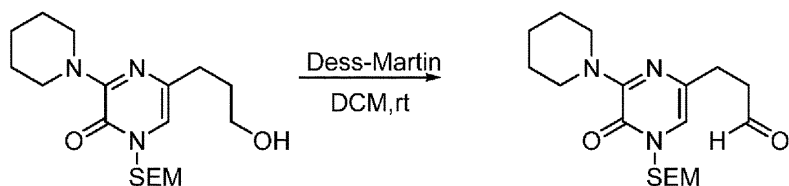
20

3-[6-(ピペリジン-1-イル)-5(4H)-オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2-イル]-プロパン-1-オール

中間体 3-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.1 g、2.28 mmol、1 当量) と共に使用して、0.51 g (60.78%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0333】

【化 8 0】



30

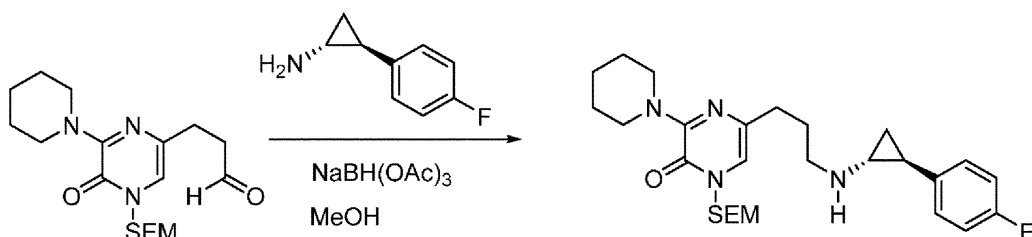
3-[6-(ピペリジン-1-イル)-5(4H)-オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル]-ピラジン-2-イル]-プロパナール

中間体 1-7 を調製する手順を、2 時間の攪拌時間で、前のステップからの生成物 (510 mg、1.39 mmol) と共に使用して、300 mg (59%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

40

【0334】

【化 8 1】



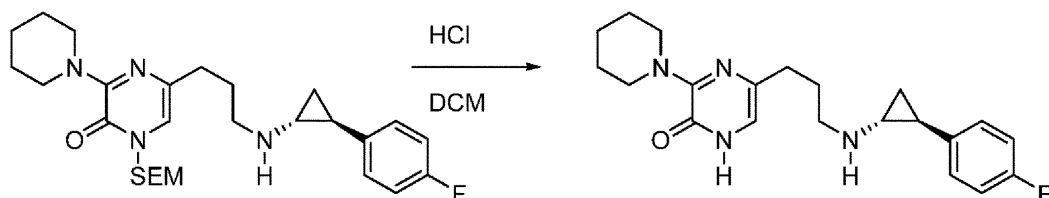
50

5-（3-〔〔（1R, 2S）-2-（4-フルオロフェニル）シクロプロピル〕アミノ
ノ）プロピル〕-3-（ピペリジン-1-イル）-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エ
トキシ〕メチル〕ピラジン-2（1H）-オン

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物（300mg、0.82m
mol、1当量）と共に使用して、210mg（51.10%）の表題の化合物を淡黄色
油として得た。

【0335】

【化82】



10

5-〔3-（〔（1R, 2S）-2-（4-フルオロフェニル）シクロプロピル〕アミ
ノ）プロピル〕-3-〔ピペリジン-1-イル〕ピラジン2（1H）-オン

中間体2-7から実施例2を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物（
210mg、0.42mmol、1当量）と共に使用した。粗生成物（5mL）をクロマ
トグラフィー手順D（7分で10%～51% CH₃CN）を用いて精製して、19.2
mg（9.77%）の表題の化合物を淡黄色油として得た。

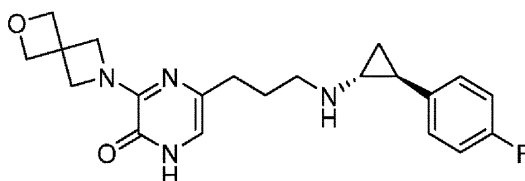
20

LC-MS: (ES, m/z): 371 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.28-7.15 (m, 2H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.66-2.36 (m, 3H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.59-1.31 (m, 2H).

【0336】

実施例7

【化83】

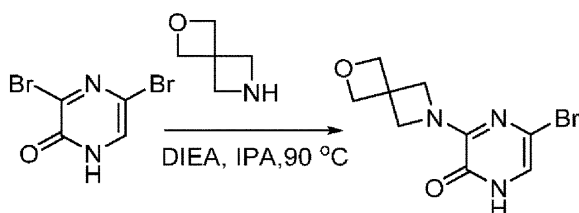


30

5-〔3-（〔（1R, 2S）-2-（4-フルオロフェニル）シクロプロピル〕アミノ
ノ）プロピル〕-3-〔2-オキサー6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕ピラ
ジン-2（1H）-オン

40

【化84】



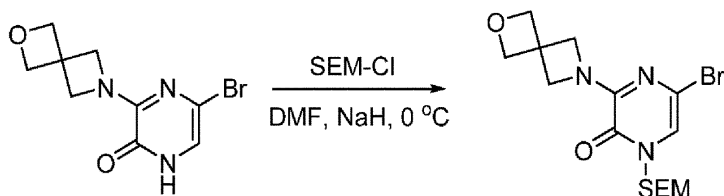
5-ブromo-3-（2-オキサー6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）-ピ
ラジン-2（1H）-オン（中間体7-1）

50

中間体 2-1 を調製する手順を、90℃で6時間の反応時間を用いて、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (10 g、39.39 mmol、1.00 当量) 及び 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (5.9 g、59.52 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (4:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、9 g (84%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0337】

【化85】

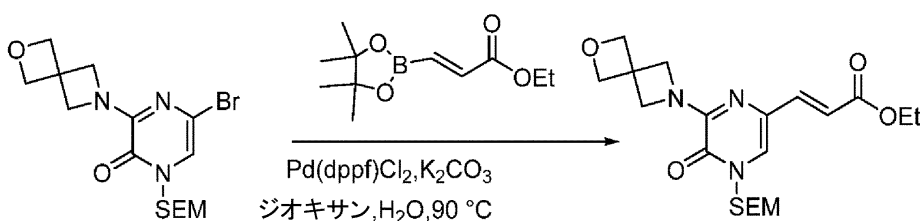


10

5-ブromo-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -1-[(2-(トリメチルシリル) エトキシ) -メチル] -ピラジン-2 (1H) -オン
中間体 2-2 を調製する手順を、中間体 7-1 (9 g、33.08 mmol、1.00 当量) と共に使用して、3.6 g (27%) の表題の化合物を灰白色油として得た。

【0338】

【化86】



20

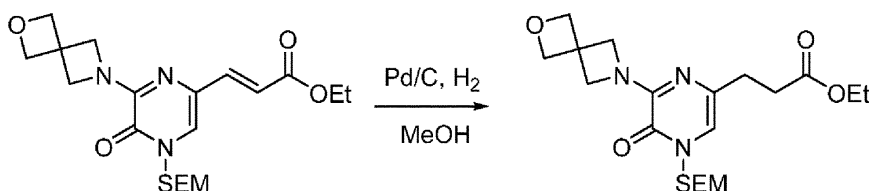
エチル (2E) -3-[6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -5 (4H) -オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル] -ピラジン-2-イル] プロペノエート

30

中間体 1-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3.6 g、8.95 mmol、1.00 当量) と共に使用して、2.8 g (74%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0339】

【化87】



40

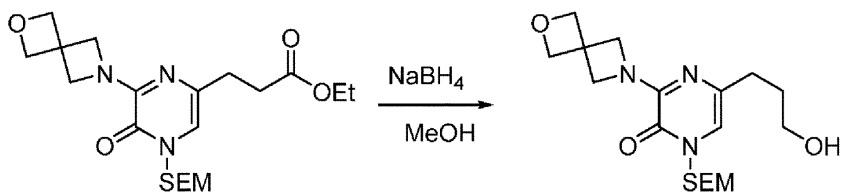
エチル 3-[6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -5 (4H) -オキソ-4-[(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル] -ピラジン-2-イル] プロパノエート

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2.8 g、6.64 mmol、1.00 当量) と共に使用して、2.7 g (96%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0340】

50

【化 8 8】

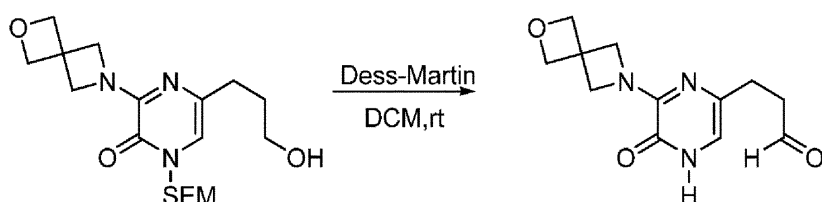


3-〔6-(2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)-5(4H)-オキソ-4-〔(2-(トリメチルシリル)-エトキシ)メチル]-ピラジン-2-イル〕-プロパン-1-オール

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2.7 g、6.37 mmol、1.00 当量) と共に使用して、1.8 g (74%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0341】

【化 8 9】

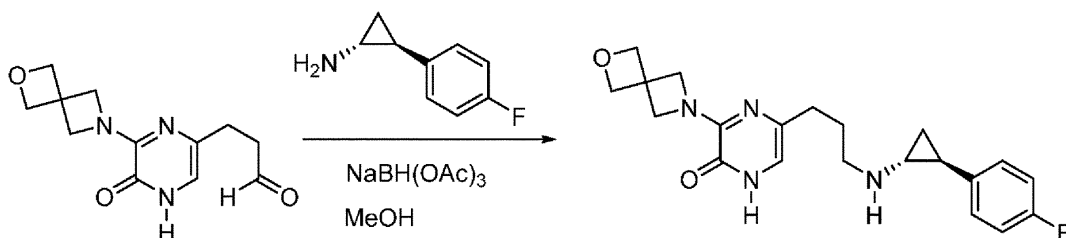


3-〔6-(2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)-5(4H)-オキソ-4-〔(2-(トリメチルシリル)-エトキシ)メチル]-ピラジン-2-イル〕-プロパナル

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.8 g、4.72 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.5 g (28%) の表題の化合物 (SEM 基は反応条件下で切断されていた) を白色固体として得た。

【0342】

【化 9 0】



5-〔3-〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-3-〔2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕ピラジン-2(1H)-オン

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (500 mg、1.32 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物 (3 mL) を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep フェニル OBD、粒子サイズ: 5 μm、カラムサイズ 19 x 150 mm、H₂O (20 mM NH₄HCO₃) / CH₃CN、流速: 20 mL / 分、勾配: 10 分で 25% ~ 30% CH₃CN、R_t: 11.3 分、検出器、UV 254 nm) により精製して、50 mg (10%) の表題の化合物を白色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 385 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, メタ

10

20

30

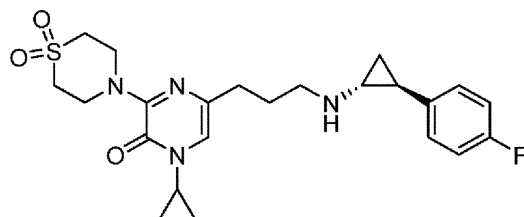
40

50

ノール-d₄) δ ppm: 7.09–6.97 (m, 2H), 7.03–6.87 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.83–4.78 (m, 4H), 4.45–4.25 (m, 4H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.3–2.2 (m, 1H), 1.93–1.63 (m, 3H), 1.09–0.88 (m, 2H).
【0343】

実施例 8

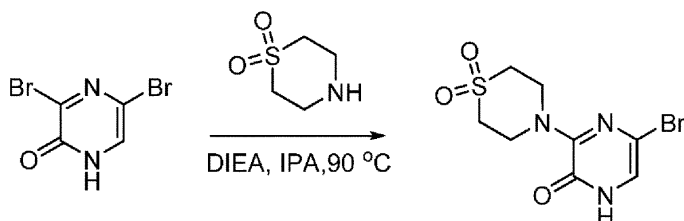
【化91】



10

1-シクロプロピル-3-[1,1-ジオキシドチオモルホリノ]-5-[3-([1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]ピラジン-2(1H)-オン

【化92】



20

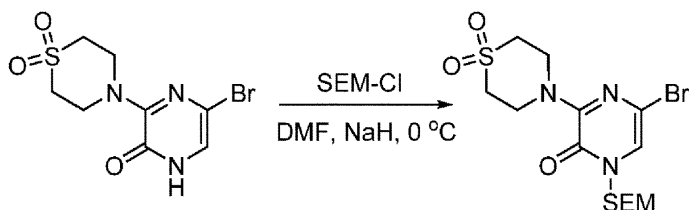
5-ブロモ-3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-ピラジン-2(1H)-オン (中間体8-1)

中間体2-1を調製する手順を、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (10g、39.39mmol、1.00当量) 及び4-チオモルホリン-1,1-ジオン (6.43g、47.56mmol、1.21当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (4:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4.0g (33%) の表題の化合物を白色固体として得た。

30

【0344】

【化93】



40

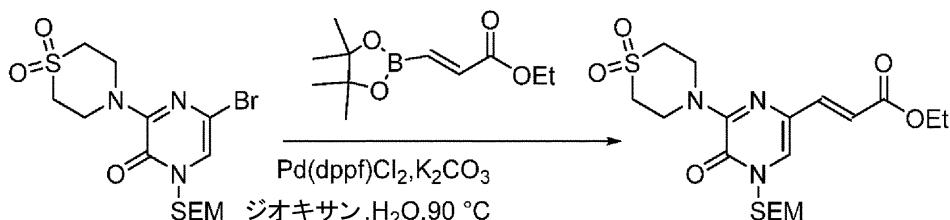
5-ブロモ-3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-1-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル]-ピラジン-2(1H)-オン (中間体8-2)

中間体2-2を調製する手順を、中間体8-1 (3.0g、9.74mmol、1当量) と共に使用して、2.35g (55.08%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0345】

50

【化 9 4】

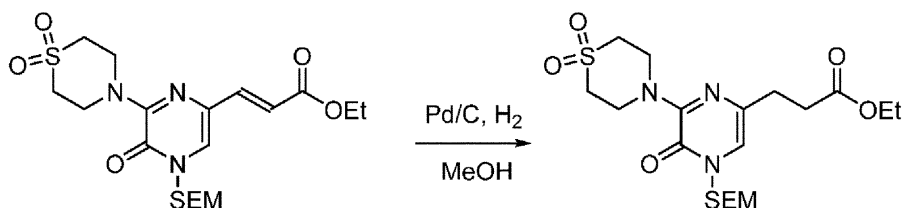


エチル (2 E) - 3 - [6 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル] - ピラジン - 2 - イル] プロパノエート (中間体 8 - 3)

中間体 1 - 4 を調製する手順を、中間体 8 - 2 (2 . 3 5 g 、 5 . 3 6 mmol 、 1 当量) と共に使用して、1 . 8 0 g (7 3 . 2 5 %) の表題の化合物を橙色油として得た。

【 0 3 4 6 】

【化 9 5】

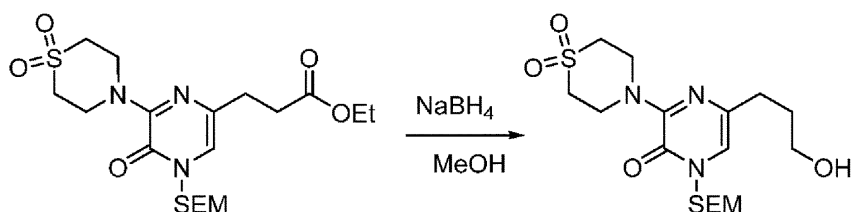


エチル 3 - [6 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) - エトキシ) メチル] - ピラジン - 2 - イル] プロパノエート (中間体 8 - 4)

中間体 1 - 5 を調製する手順を、中間体 8 - 3 (1 . 8 0 g 、 3 . 9 3 mmol 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、1 . 8 0 g (9 9 %) の表題の化合物を橙色油として得た。

【 0 3 4 7 】

【化 9 6】



3 - [6 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル] - ピラジン - 2 - イル] - プロパン - 1 - オール (中間体 8 - 5)

中間体 1 - 6 を調製する手順を、2 時間の反応時間で、中間体 8 - 4 (1 . 8 g 、 3 . 9 2 mmol 、 1 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (3 : 2) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 . 3 g (7 9 . 4 7 %) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【 0 3 4 8 】

10

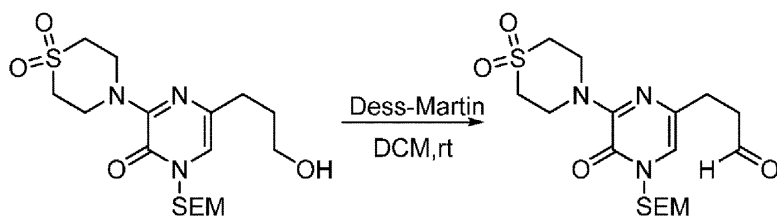
20

30

40

50

【化 9 7】

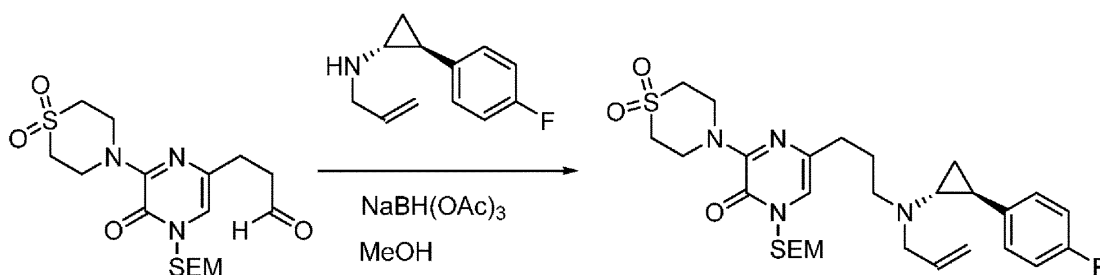


3 - [6 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [(2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル] - ピラジン - 2 - イル] - プロパナール (中間体 8 - 6)

中間体 1 - 7 を調製する手順を、中間体 8 - 5 (1 . 3 0 g 、 3 . 1 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、1 . 0 g (7 7 . 2 9 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 3 4 9 】

【化 9 8】

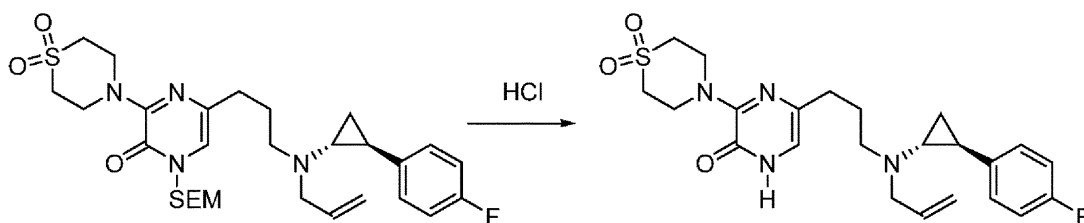


5 - (3 - [[(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] (2 - プロペン - 1 - イル) アミノ] プロピル) - 3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピラジン - 2 (1 H) - オン (中間体 8 - 7)

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、中間体 8 - 6 (1 . 0 g 、 2 . 4 0 m m o l 、 1 当量) と共に使用して、9 0 0 m g (6 3 . 3 5 %) の表題の化合物を橙色油として得た。

【 0 3 5 0 】

【化 9 9】

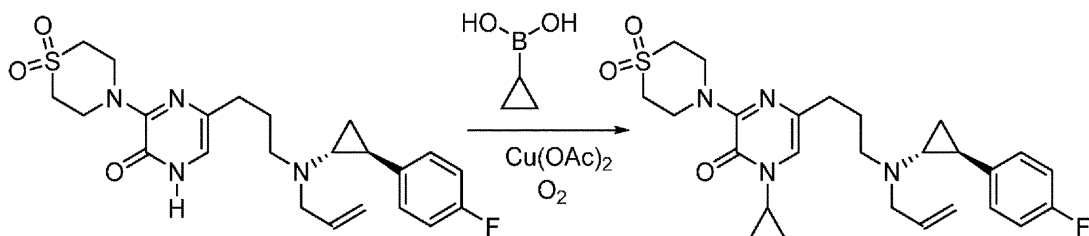


5 - (3 - [[(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] (2 - プロペン - 1 - イル) アミノ] プロピル) - 3 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル) - ピラジン - 2 (1 H) - オン (中間体 8 - 8)

中間体 2 - 7 から実施例 2 を調製する脱保護ステップを、中間体 8 - 7 (9 0 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l 、 1 当量) と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH (1 5 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、7 0 0 m g (9 9 . 7 1 %) の表題の化合物を橙色固体として得た。

【 0 3 5 1 】

【化100】

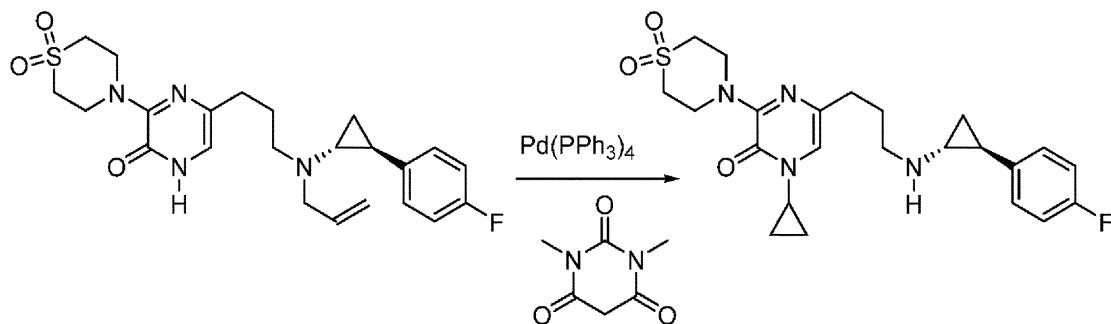


5-((3-(((1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)amino)propyl)-3-(1,1-dioxo-2-morpholin-4-yl)-1-cyclopropylpyrazin-2(1H)-one (中間体8-9)

中間体8-8 (700mg、1.52mmol、1当量) をシクロプロピルボロン酸 (196mg、2.28mmol、1.5当量)、Cu(OAc)₂ (276.0mg、1.52mmol、1当量)、及びTEA (461.5mg、4.56mmol、3当量) とCH₂Cl₂ (40mL) 中で合わせた。酸素を混合物に加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌した後、EtOAc/石油エーテル(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、300mg (39.43%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0352】

【化101】



1-cyclopropyl-3-[[1,1-dioxo-2-morpholin-4-yl]-5-[[3-((1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)amino)propyl]pyrazin-2(1H)-one

前のステップからの生成物 (300mg、0.60mmol、1当量)、1,3-ジメチル-1,3-ジアジナン-2,4,6-トリオン (280.5mg、1.80mmol、3当量)、及びPd(PPh₃)₄ (140mg、0.12mmol、0.2当量) のTHF (30mL) 溶液を、N₂下で50℃で2時間攪拌した。粗生成物をクロマトグラフィー手順A (9分で10%~58% CH₃CN) を用いて精製して、52.1mg (18.88%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.18-7.14 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.28-4.26 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H).

【0353】

実施例9

10

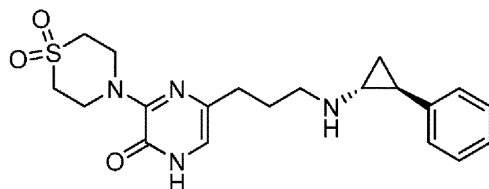
20

30

40

50

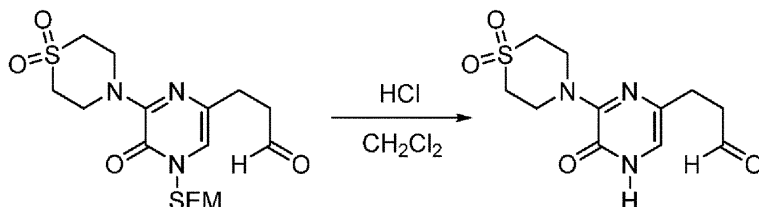
【化102】



3-((1,1-ジオキソチオモルホリノ)-5-((3-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)プロピル)ピラジン2(1H)-オン

10

【化103】



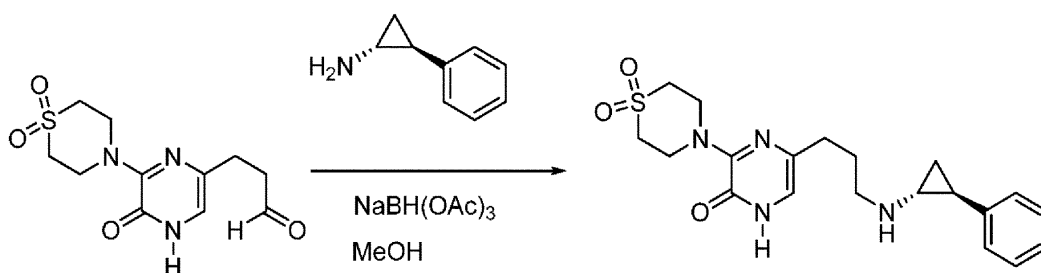
3-[6-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)]-プロパナール

20

中間体2-7から実施例2を調製する脱保護ステップを、中間体8-6(600mg、1.44mmol)と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(15:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、400mg(96.97%)の表題の化合物を橙色油として得た。

【0354】

【化104】



30

3-((1,1-ジオキソチオモルホリノ)-5-((3-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)-プロピル)-ピラジン2(1H)-オン

前のステップからの生成物(400mg、1.40mmol、1当量)と共に使用した中間体1-7から実施例1を調製する還元的アミノ化ステップ。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順E(8分で28%~50% CH₃CN、R_t:7.02分)を用いて精製して、85.3mg(15%)の表題の化合物を白色固体として得た。

40

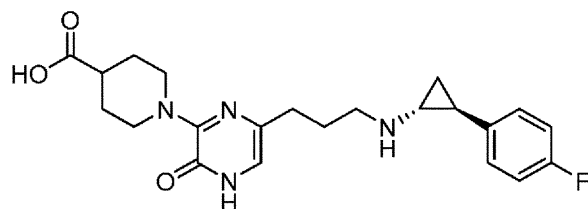
LC-MS: (ES, m/z): 403 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.27-7.17 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.06-0.94 (m, 2H).

【0355】

実施例10

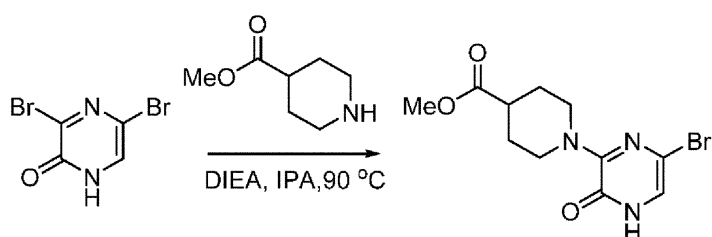
50

【化105】



1-〔6-〔3-〔〔1R,2S〕-2-〔4-フルオロフェニル〕シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン2-イル〕ピペリジン-4-カルボン酸

【化106】

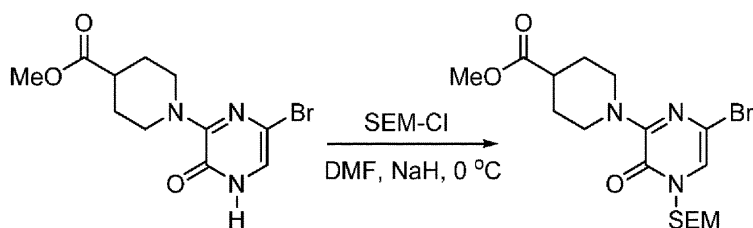


メチル1-〔6-ブロモ-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペリジン-4-カルボキシレート(中間体10-1)

中間体2-1を調製する手順を、90℃で12時間の反応時間を用いて、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(10g、39.39mmol、1.00当量)及びメチルピペリジン-4-カルボキシレート(8.4g、58.67mmol、1.49当量)と共に使用して、10g(80%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0356】

【化107】

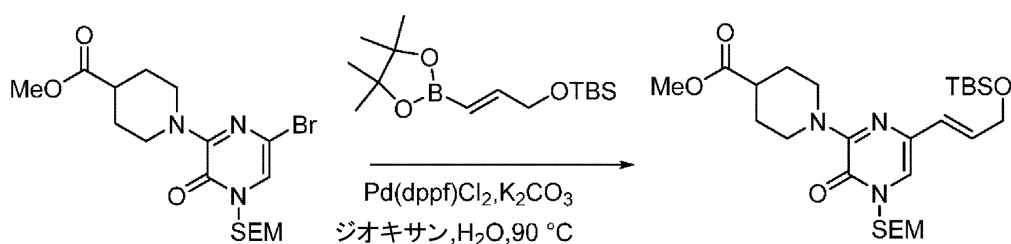


メチル1-〔6-ブロモ-3(4H)-オキソ-4-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-ピラジン-2-イル〕ピペリジン-4-カルボキシレート

中間体4-2を調製する手順を、中間体10-1(5g、15.82mmol、1.00当量)と共に使用して、4g(57%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0357】

【化108】



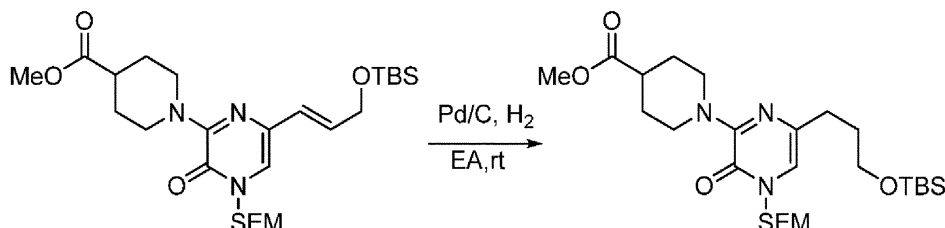
メチル1-〔6-〔(1E)-3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕プ

ロパー１－エン－１－イル]－３(４H)－オキソ－４－[[２－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－３,４－ジヒドロピラジン－２－イル]ピペリジン－４－カルボキシレート

中間体３－３を調製する手順を、２時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物(４g、８.９６mmol)と共に使用して、１.７g(３５%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【０３５８】

【化１０９】



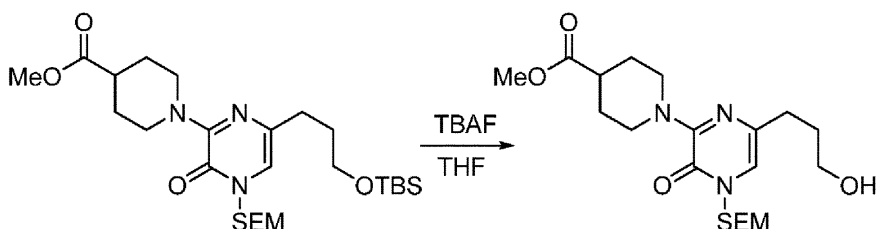
10

メチル１－(６－[３－[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]－３(４H)－オキソ－４－[[２－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－ピラジン－２－イル)ピペリジン－４－カルボキシレート

中間体３－４を調製する手順を、前のステップからの生成物(１.８g、３.３５mmol、１.００当量)と共に使用して、１.７g(９４%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【０３５９】

【化１１０】



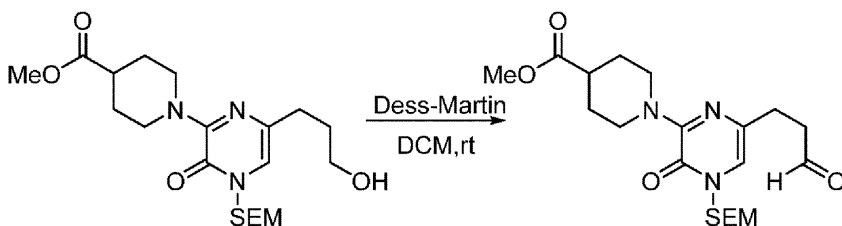
30

メチル１－[６－(３－ヒドロキシプロピル)－３(４H)－オキソ－４－[[２－(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]－ピラジン－２－イル]ピペリジン－４－カルボキシレート

中間体３－５を調製する手順を、前のステップからの生成物(１.７g、３.１５mmol、１.００当量)と共に使用して、０.８g(６０%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【０３６０】

【化１１１】



40

メチル１－(３(４H)－オキソ－６－(３－オキソプロピル)－ピラジン－２－イル)ピペリジン－４－カルボキシレート

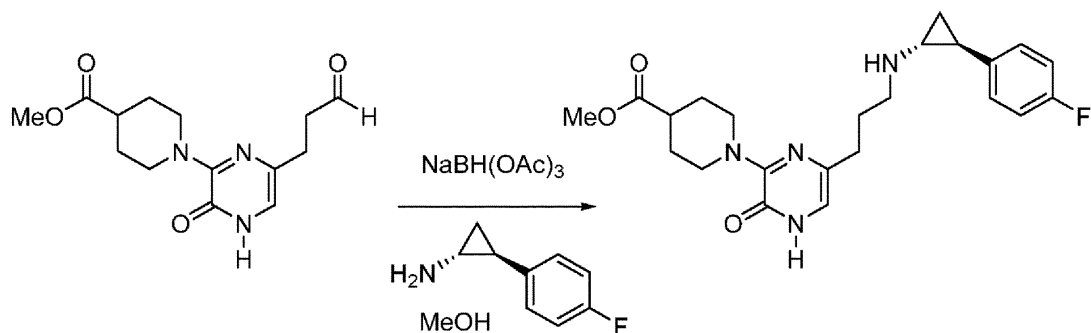
中間体１－７を調製する手順を、前のステップからの生成物(８００mg、１.８８m

50

mol、1.00当量)と共に使用して、0.45g(82%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0361】

【化112】



10

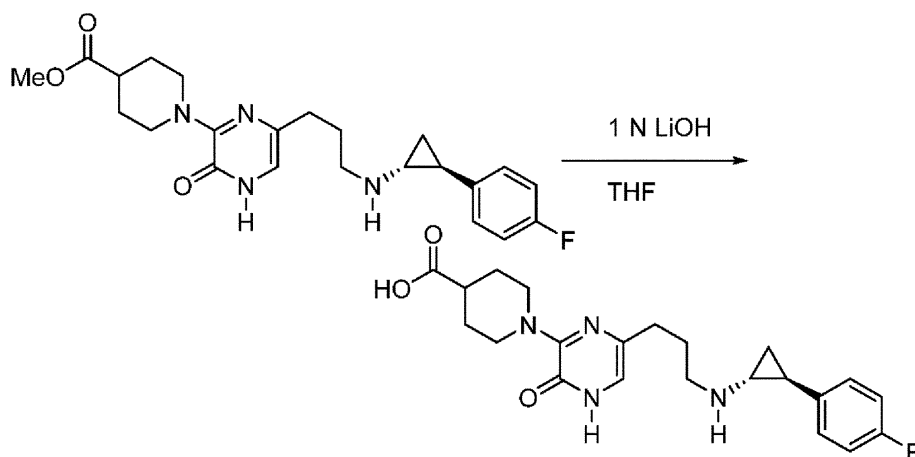
メチル1-[6-(3-[[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]プロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(450mg、1.53mmol、1.00当量)と共に使用して、0.3g(46%)の表題の化合物を淡黄色油として得、これを更に精製することなく持ち越した。

20

【0362】

【化113】



30

1-[6-(3-([(1R,2S)-2-([4-fluorophenyl]cyclopropyl)amino]propyl)-3-oxo-3,4-dihydropyridazin-2-yl)piperidin-4-yl)カルボン酸

前のステップからの生成物(300mg、0.70mmol、1.00当量)及びLiOH(80mg、3.34mmol、5.00当量)のTHF(20mL)及びH₂O(3mL)溶液を25℃で2時間攪拌した後、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー手順C(8.2分で38.0%~50.0% CH₃CN)を用いて精製して、82.6mg(28%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

40

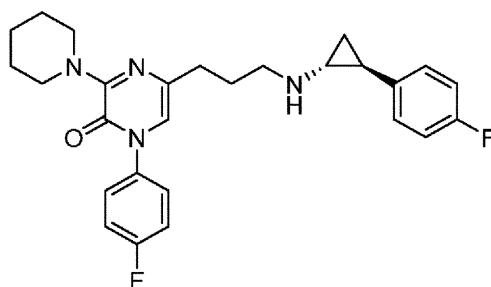
LC-MS: (ES, m/z): 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.23-7.07 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.82-6.69 (s, 1H), 4.78-4.32 (m, 2H), 3.02-2.78 (m, 4H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.52-2.28 (m, 3H), 2.27-2.02 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.81-1.51 (m, 2H), 1.38-1.01 (m, 2H).

【0363】

50

実施例 11

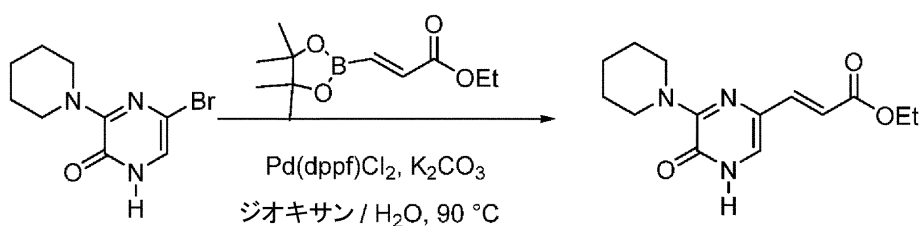
【化 1 1 4】



10

1 - [4-フルオロフェニル] - 3 - [ピペリジン-1-イル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - ピラジン-2 (1H) - オン

【化 1 1 5】



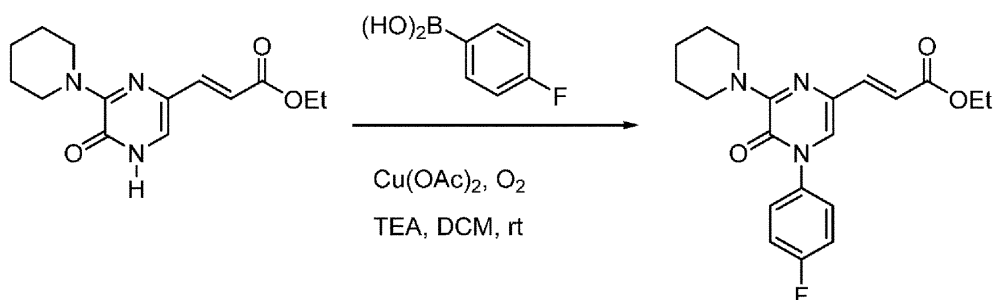
20

エチル (2E) - 3 - [6 - (ピペリジン-1-イル) - 5 (4H) - オキソピラジン-2-イル] プロペノエート

中間体 1-4 を調製する手順を、中間体 6-1 と共に使用して、2 g (47%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 3 6 4】

【化 1 1 6】



30

エチル (2E) - 3 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (ピペリジン-1-イル) - 5 (4H) - オキソピラジン-2-イル] - プロペノエート

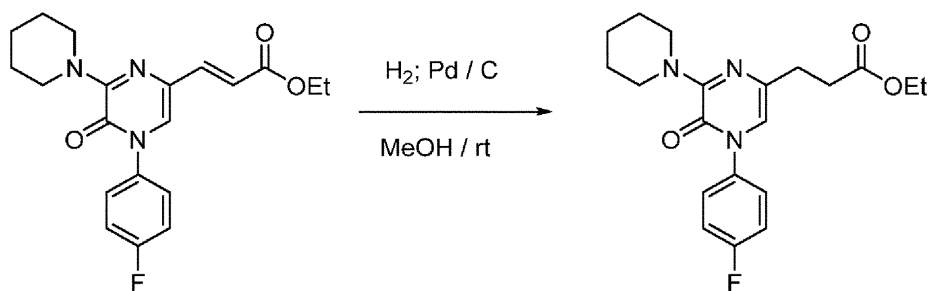
中間体 8-9 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2 g、7.22 mmol、1 当量) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸と共に使用して、1 g (37%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 3 6 5】

40

50

【化 1 1 7】



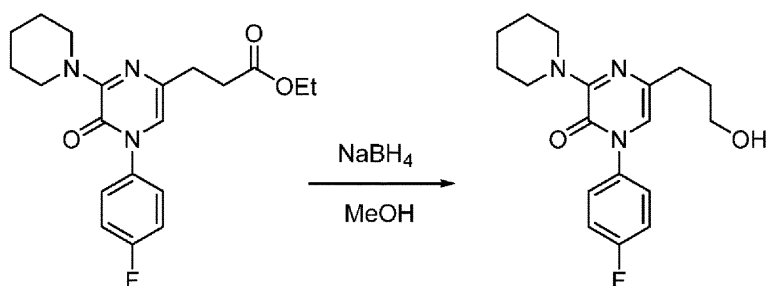
10

エチル (2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] - プロパノエート

中間体 3 - 4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g 、 2 . 7 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、1 g (9 9 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 3 6 6 】

【化 1 1 8】



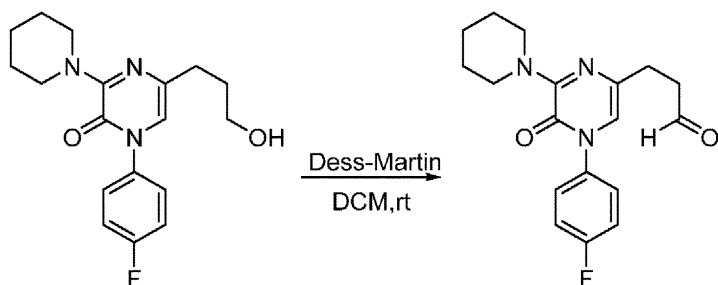
20

(2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパン - 1 - オール

中間体 1 - 6 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g 、 2 . 6 8 m m o l 、 1 当量) と共に使用して、6 時間の反応時間で、5 0 0 m g (5 6 %) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【 0 3 6 7 】

【化 1 1 9】



40

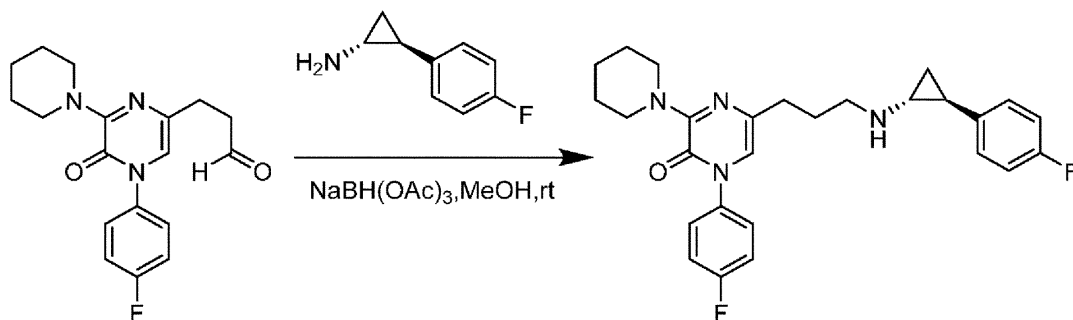
(2 E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] - プロパナル

中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (5 0 0 m g 、 1 . 5 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) に適用して、3 0 0 m g (6 0 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 3 6 8 】

50

【化 1 2 0】



10

1-〔4-フルオロフェニル〕-3-〔ピペリジン-1-イル〕-5-〔3-〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-ピラジン-2(1H)-オン

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(300mg、0.912mmol、1当量)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順A(10分で35%~40% CH₃CN、R_t:8.12分)を用いて精製して、68.9mg(11%)の表題の化合物を黄色油として得た。

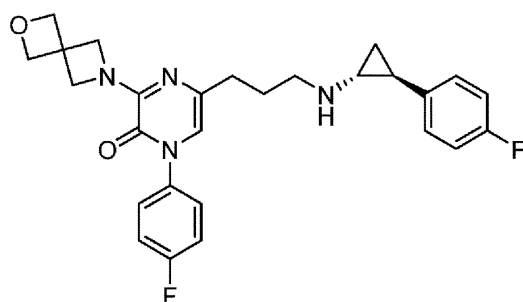
LC-MS: (ES, m/z): 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.45-7.42 (m, 2H), 7.30-7.26 (t, J=17.2Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.09-7.04 (t, J=17.2Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H).

20

【0369】

実施例12

【化 1 2 1】

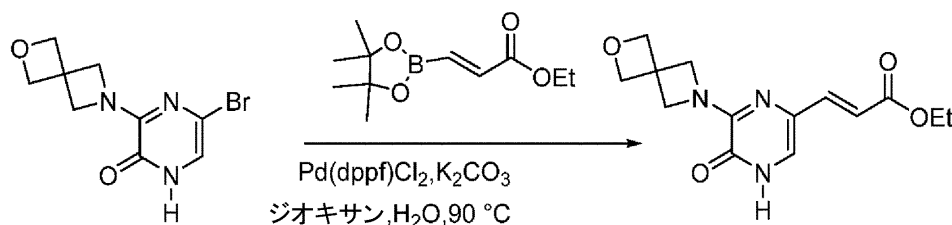


30

1-〔4-フルオロフェニル〕-5-〔3-〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-3-〔2-オキサー6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕ピラジン-2(1H)-オン

40

【化 1 2 2】



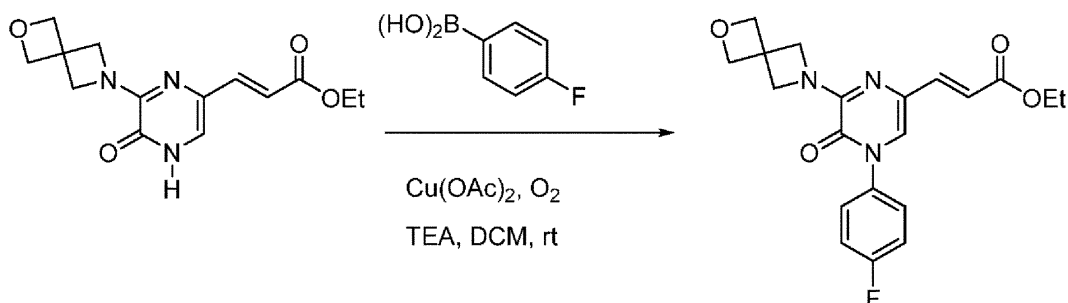
50

エチル (E) - 3 - (6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル) プロパ - 2 - エノエート (中間体 12 - 1)

中間体 1 - 4 を調製する手順を、90℃で2時間の反応時間で、中間体 7 - 1 (3.6 g、13.23 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.7 g (44%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0370】

【化123】



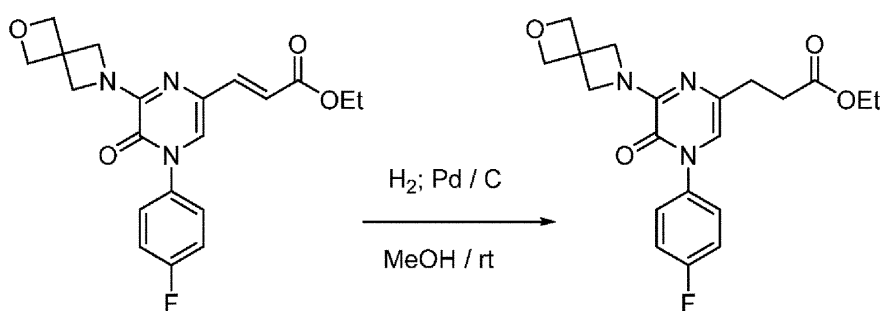
10

エチル (E) - 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパ - 2 - エノエート

中間体 8 - 9 を調製する手順を、中間体 12 - 1 (2 g、6.87 mmol、1.00 当量) 及び 4 - フルオロフェニルボロン酸 (1.4 g、10.01 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、0.7 g (26%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0371】

【化124】



30

エチル 3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパノエート

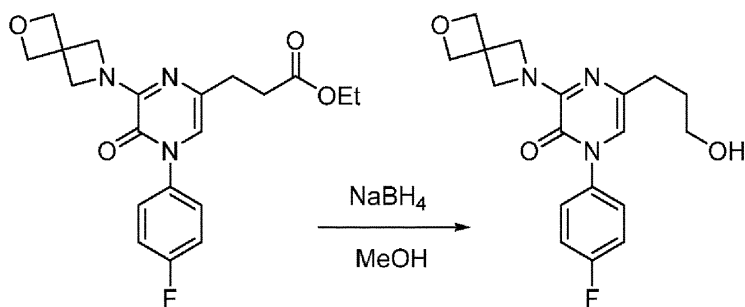
中間体 1 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (850 mg、2.21 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.7 g (82%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0372】

40

50

【化 1 2 5】

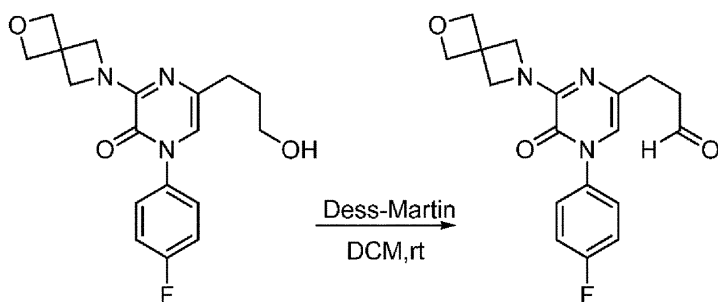


10

3-[4-(4-フルオロフェニル)-6-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソ-ピラジン-2-イル]プロパン-1-オール
 中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップの生成物 (700 mg、1.81 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.4 g (64%) の表題の化合物を無色油として得た。

【0 3 7 3】

【化 1 2 6】



20

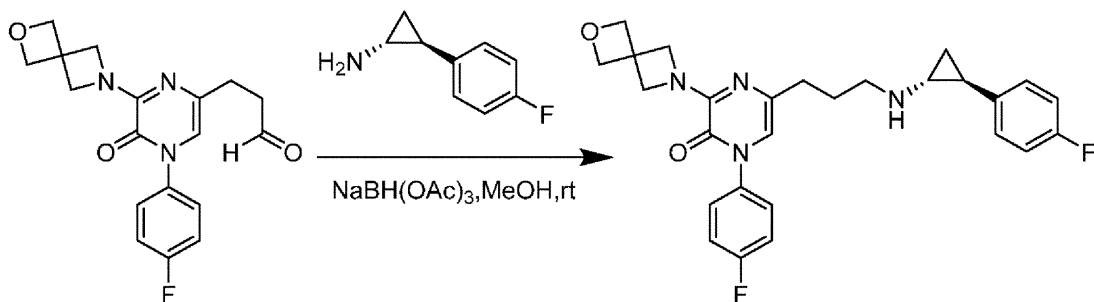
3-[4-(4-フルオロフェニル)-6-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソ-ピラジン-2-イル]プロパナル

30

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (500 mg、1.45 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.28 g (56%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 3 7 4】

【化 1 2 7】



40

1-[4-フルオロフェニル]-5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]ピラジン-2(1H)-オン

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (280 mg、0.82 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物 (5

50

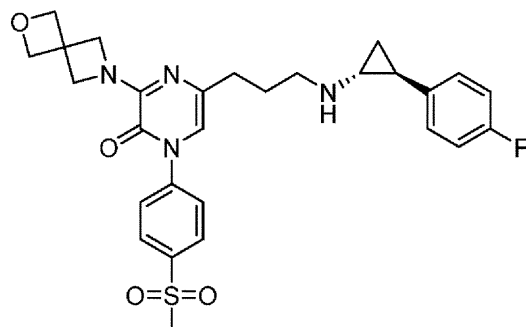
mL) をクロマトグラフィー手順 C (8.8 分で 35.0% ~ 52.0% CH₃CN) を用いて精製して、75.9 mg (19%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 479 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.45–7.31 (m, 2H), 7.29–7.14 (m, 2H), 7.09–6.98 (m, 2H), 7.00–6.85 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 2.79–2.68 (m, 2H), 2.38 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.33–2.23 (m, 1H), 1.95–1.74 (m, 3H), 1.10–0.89 (m, 2H).

【0375】

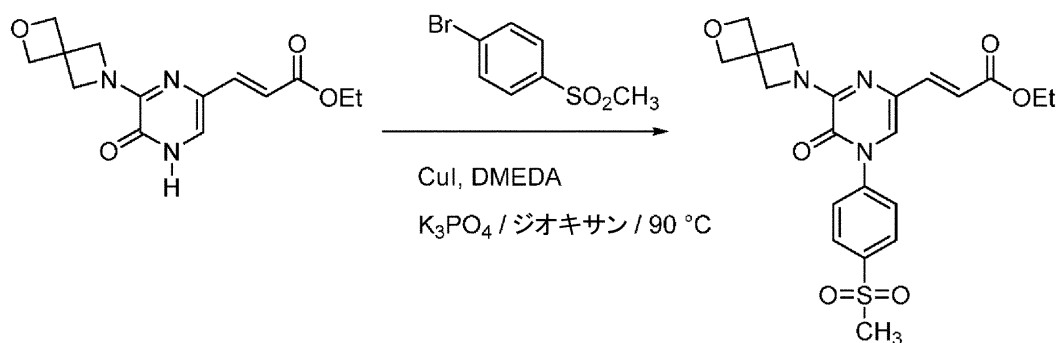
実施例 13

【化128】



5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]ピラジン-2(1H)-オン

【化129】



エチル (E)-3-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソピラジン-2-イル]プロパ-2-エノエート (中間体 13-1)

中間体 12-1 (2 g、6.87 mmol、1.00 当量)、1-ブロモ-4-メタン sulfoニルベンゼン (2.4 g、10.21 mmol、1.50 当量)、N,N-ジメチルエチレンジアミン (480 mg、5.45 mmol、0.80 当量)、K₃PO₄ (4.3 g、20.26 mmol、3.00 当量)、CuI (520 mg、2.73 mmol、0.40 当量) のジオキサン (100 mL) 溶液を 90 °C で 6 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、EtOAc/石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.3 g (43%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0376】

10

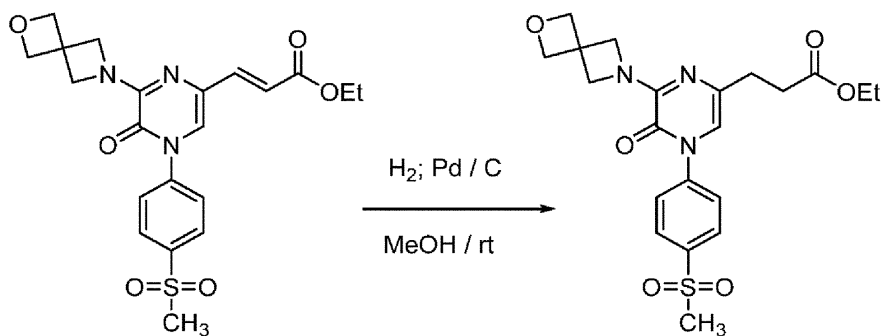
20

30

40

50

【化 1 3 0】



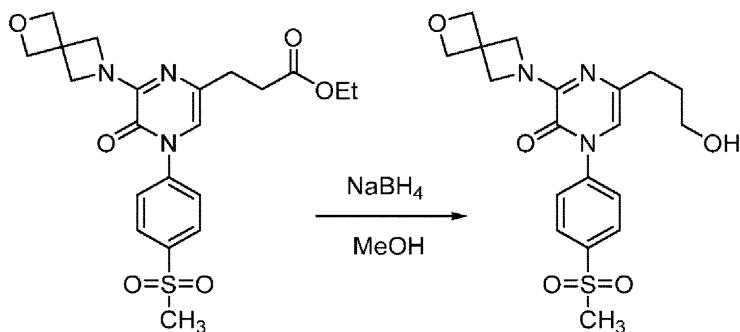
10

エチル 3 - [4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパノエート

中間体 1 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 . 3 g 、 2 . 9 2 mmol 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、1 . 0 g (7 7 %) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【 0 3 7 7 】

【化 1 3 1】



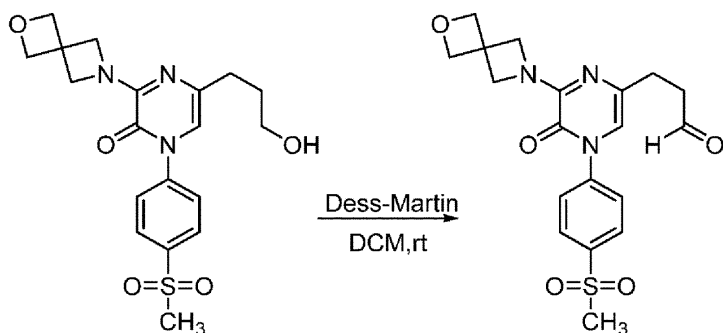
20

3 - [4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパン - 1 - オール

中間体 1 - 6 を調製する手順を、前のステップの生成物 (1 . 0 g 、 2 . 2 3 mmol 、 1 . 0 0 当量) と共に使用して、室温で 4 時間の反応時間を用いて、0 . 4 g (4 4 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 3 7 8 】

【化 1 3 2】



40

3 - [4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 6 - [2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] プロパナール

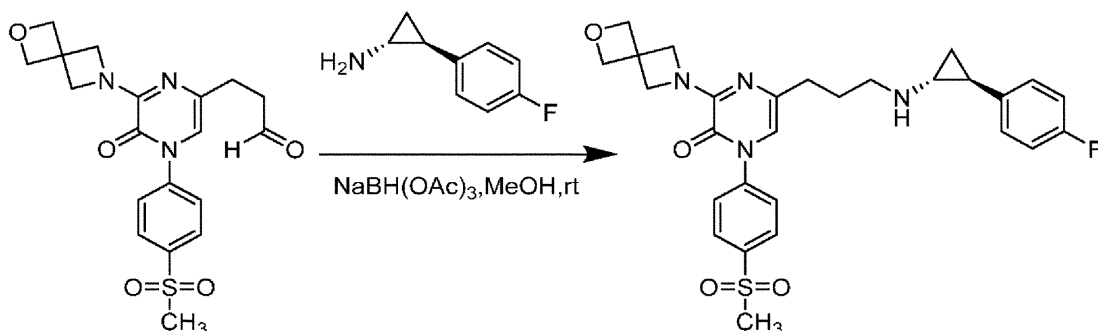
中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (4 0 0 mg 、 0 . 9 9 m

50

mol、1.00当量)と共に使用して、150mg(38%)の表題の化合物を無色油として得た。

【0379】

【化133】



10

5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]ピラジン-2(1H)-オン

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(150mg、0.37mol)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順E(7分で42%~45% CH₃CN、R_t:6.7分)を用いて精製して、11.1mg(6%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

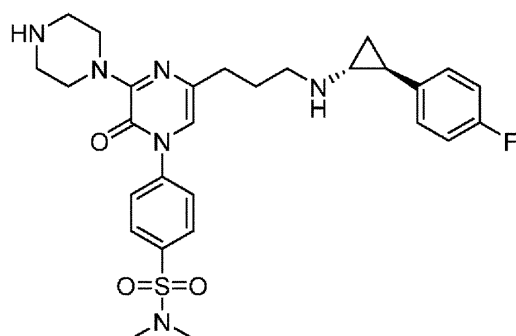
20

LCMS:(ES,m/z):539[M+H]⁺. ¹H NMR(300MHz,メタノール-d₄) δ ppm:8.12-8.01(m,2H),7.72-7.62(m,2H),7.09-6.86(m,4H),6.62(s,1H),4.72(s,4H),4.42(s,4H),3.14(s,3H),2.73(t,J=7.5Hz,2H),2.39(t,J=7.2Hz,2H),2.31-2.22(m,1H),1.89-1.79(m,3H),1.10-0.88(m,2H).

【0380】

実施例14

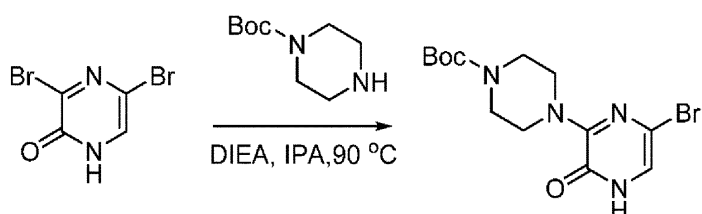
【化134】



30

4-[5-(3-([(1R, 2S)-2-[4-フルオロフェニル]シクロプロピル]アミノ)プロピル)-2-オキサ-3-(ピペラジン-1-イル)ピラジン-1(2H)-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化135】



40

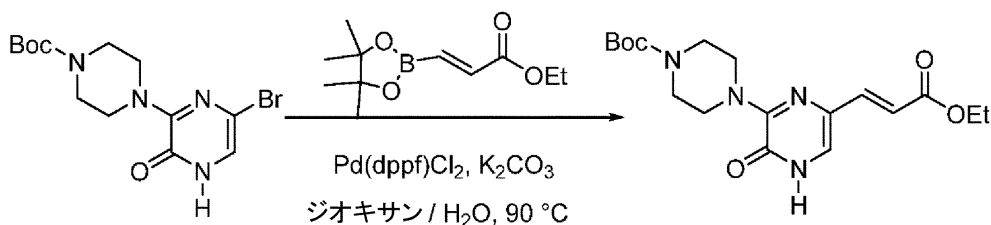
50

tert-ブチル 4- (6-ブromo-3 (4H) -オキソピラジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 14-1)

中間体 2-1 を調製する手順を、3, 5-ジブromo-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (20 g、78.78 mmol、1.00 当量) 及び *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (22 g、118.12 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:20) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、25 g (88%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0381】

【化136】



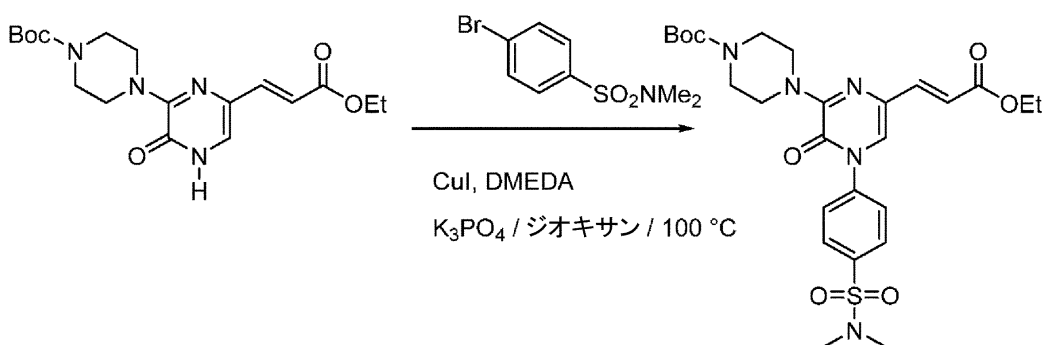
10

tert-ブチル 4- [6- [(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル] -3 (4H) -オキソピラジン-2-イル] -ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 14-2)

中間体 1-4 を調製する手順を、中間体 14-1 (4 g、11.14 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:10) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g (24%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0382】

【化137】



20

30

tert-ブチル 4- [4- [4- ((ジメチルアミノ) スルホニル) フェニル] -6- [(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル] -3 (4H) -オキソピラジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 14-3)

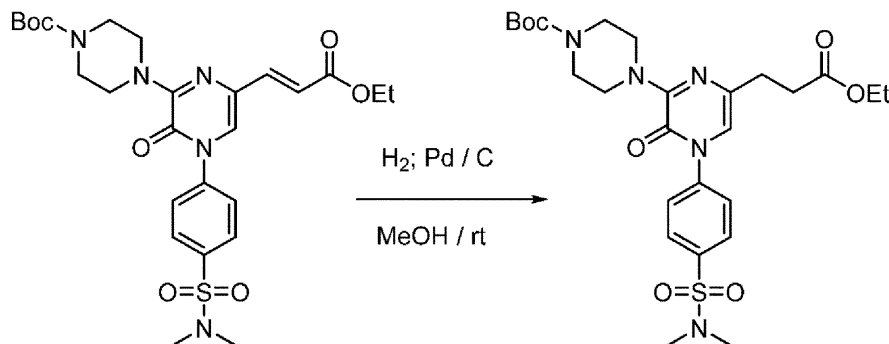
中間体 13-1 を調製する手順を、中間体 14-2 (2 g、5.29 mmol、1.00 当量) 及び 4-ブromo-N, N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド (2.1 g、7.95 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g (34%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0383】

40

50

【化 1 3 8】



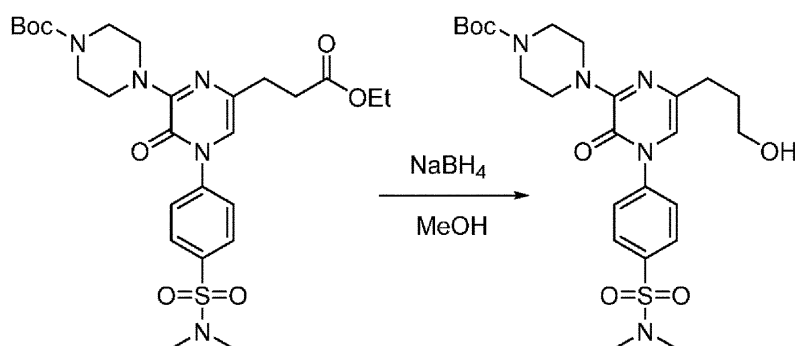
10

tert-ブチル 4-〔4-〔4-((ジメチルアミノ)スルホニル)フェニル〕-6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 14-4)

中間体 1-5 を調製する手順を、中間体 14-3 (1 g、1.78 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.8 g (80%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0384】

【化 1 3 9】



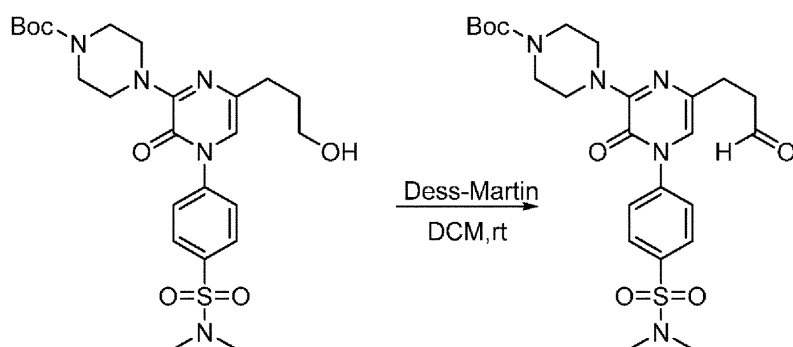
20

tert-ブチル 4-〔4-〔4-((ジメチルアミノ)スルホニル)フェニル〕-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 14-5)

中間体 1-6 を調製する手順を、中間体 14-4 (800 mg、1.42 mmol、1.00 当量) と共に使用して、520 mg (70%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0385】

【化 1 4 0】



30

40

tert-ブチル 4-〔4-〔4-((ジメチルアミノ)スルホニル)フェニル〕-3

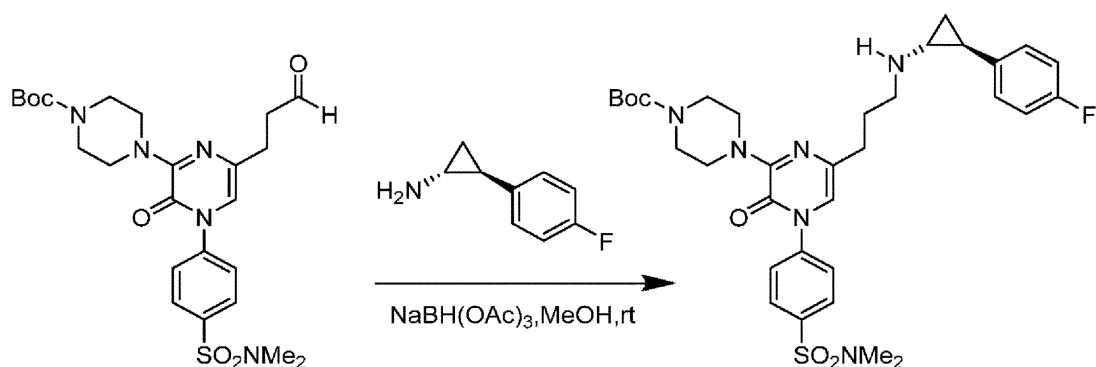
50

(4H) -オキソ-6-(3-オキソプロピル)-ピラジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体14-6)

中間体1-7を調製する手順を、中間体14-5 (520mg、1.00mmol、1.00当量) と共に使用して、370mg (71%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0386】

【化141】



10

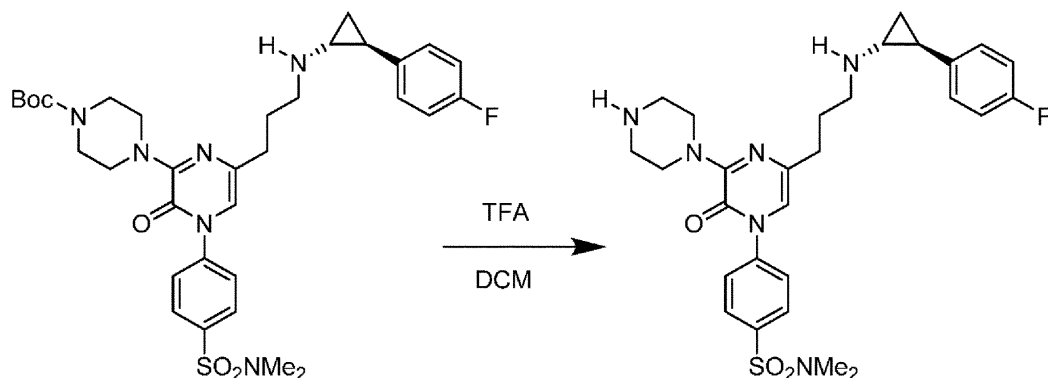
tert-ブチル 4-[4-[4-(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル]-6-(3-[[[1R, 2S]-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]プロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体14-7)

20

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、中間体14-6 (370mg、0.71mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、300mg (64%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0387】

【化142】



30

4-[5-(3-[[[1R, 2S]-2-[4-フルオロフェニル]シクロプロピル]アミノ]プロピル)-2-オキソ-3-(ピペラジン-1-イル)ピラジン-1(2H)-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (実施例14)

40

中間体14-7 (300mg、0.46mmol、1.00当量) 及びTFA (3mL) のCH₂Cl₂ (15mL) 溶液を25℃で1時間攪拌した。pHをNaHCO₃ (5mM) で7に調整した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (2mL) をPrep-HPLC (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)、カラム: Atlantis HILIC OBD、粒子サイズ: 5μM、カラムサイズ: 19x150mm、移動相: H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃) / CH₃CN、8分で42.0%~44.0% CH₃CN、検出器、UV 254/210nm) により精製して、56.9mg (22%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

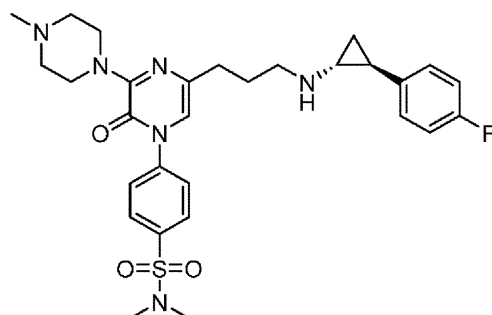
50

LC-MS: (ES, m/z): 555 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.96–7.89 (m, 2H), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.77 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.81–2.71 (m, 8H), 2.47 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.10–0.92 (m, 2H).

【0388】

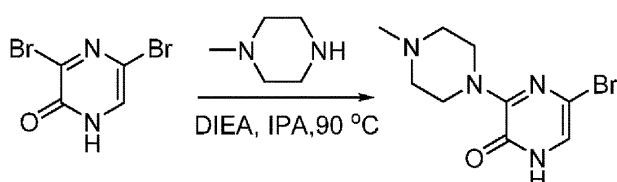
実施例 15

【化143】



4-[5-(3-([1R, 2S]-2-[4-fluorophenyl]cyclopropyl)amino)propyl)-3-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

【化144】

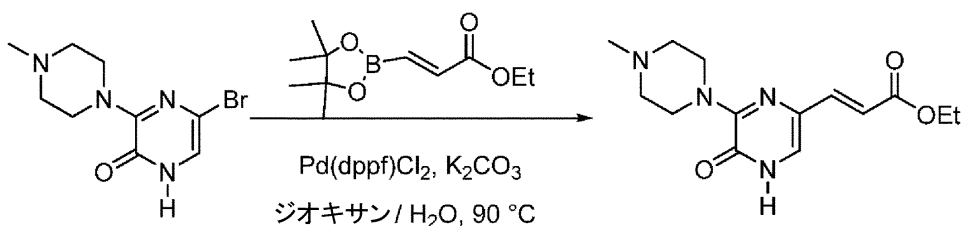


5-bromo-3-((4-methylpiperidin-1-yl)-pyridin-2(1H)-yl)propanoate (intermediate 15-1)

Intermediate 2-1 was prepared according to the procedure, 3, 5-dibromo-1, 2-dihydropyridin-2-one (10 g, 39.39 mmol, 1.00 equiv) and 1-methylpiperidine (4.78 g, 47.72 mmol, 1.21 equiv) were used together, 10.2 g (95%) of the compound was obtained as a yellow solid.

【0389】

【化145】

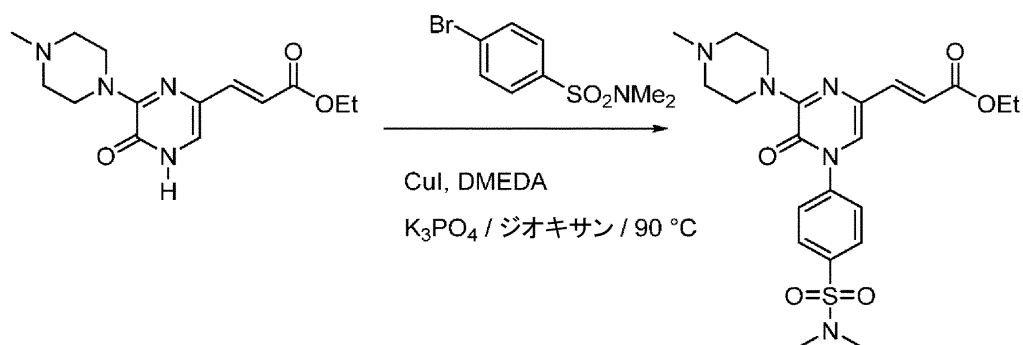


ethyl (E)-3-((4-methylpiperidin-1-yl)-5-oxopyridin-2-yl)propanoate (intermediate 15-2)

Intermediate 1-4 was prepared according to the procedure, intermediate 15-1 (5 g, 18.31 mmol, 1.00 equiv) was used together, 2 g (37%) of the compound (compound) was obtained as a yellow solid.

【0390】

【化146】



10

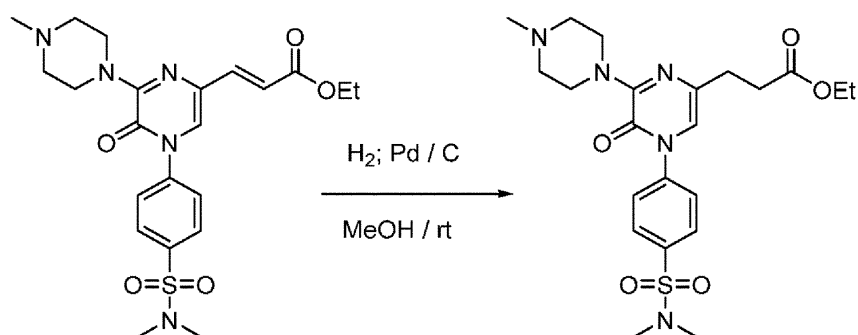
エチル (E) - 3 - [4 - (4 - [N , N - ジメチルスルファモイル] フェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル] プロパ - 2 - エノエート (中間体 15 - 3)

中間体 13 - 1 を調製する手順を、90 °C で 16 時間の反応時間を用いて、中間体 15 - 2 (2.0 g、6.84 mmol、1.00 当量) 及び 4 - ブロモ - N , N - ジメチルベンゼン - 1 - スルホンアミド及び 4 - ブロモ - N , N - ジメチルベンゼン - 1 - スルホンアミド (2.7 g、10.26 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (10 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.25 g (38.4 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

20

【0391】

【化147】



30

エチル 3 - [4 - (4 - [N , N - ジメチルスルファモイル] フェニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル] プロパノエート

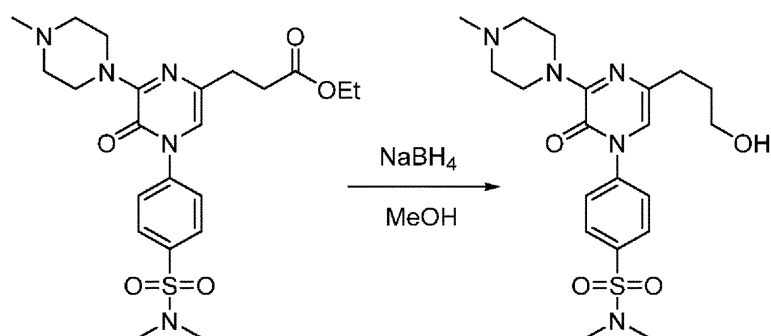
中間体 1 - 5 を調製する手順を、中間体 15 - 3 (1.25 g、2.63 mmol、1.00 当量) 及び Pd / C (125 mg) と共に使用して、2 時間の反応時間で、1.2 g (95 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

40

【0392】

50

【化148】

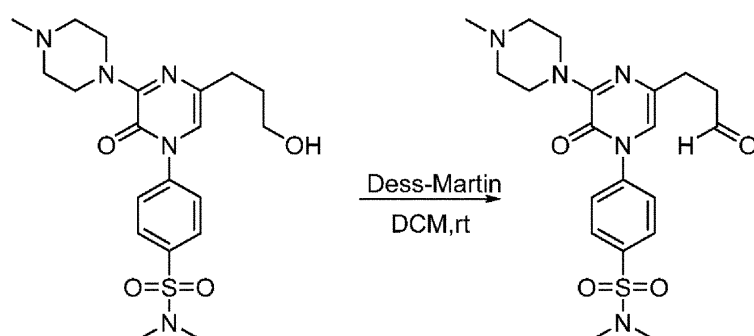


10

4-〔5-〔3-ヒドロキシプロピル〕-3-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
 中間体1-6を調製する手順を、室温で5時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物(1.2g、2.52mmol、1.00当量)と共に使用して、600mg(55%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0393】

【化149】



20

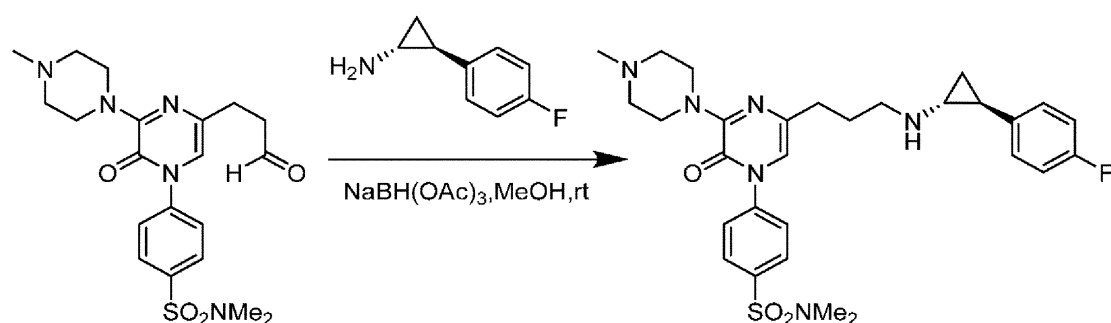
N,N-ジメチル-4-〔3-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕-2-オキソ-5-〔3-オキソプロピル〕ピラジン-1(2H)-イル〕ベンゼンスルホンアミド

30

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(600mg、1.38mmol、1.00当量)と共に使用して、300mg(78%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0394】

【化150】



40

4-〔5-〔3-〔〔1R,2S〕-2-〔4-フルオロフェニル〕シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-3-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(300mg、0.69mmol、1.00当量)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順

50

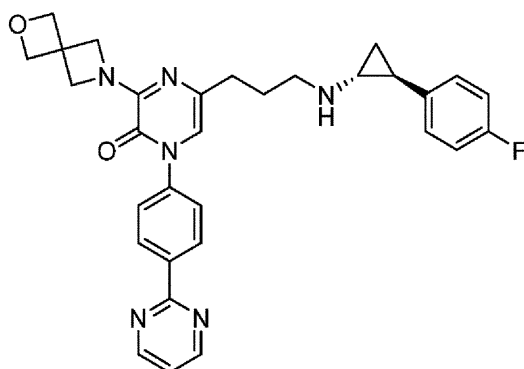
B（８分で１０．０％～２９．０％ CH_3CN ）を用いて精製して、１５．１ｍｇ（４％）の表題の化合物を灰白色固体として得た。

LC-MS：（ES， m/z ）：５６９ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ． ^1H NMR（４００MHz，メタノール- d_4 ） δ ７．９５～７．９２（m，２H），７．７１～７．６７（m，２H），７．２３～７．１６（m，２H），７．０８～６．９９（m，２H），４．９５～４．８０（m，２H），３．６５～３．４５（s，２H），３．３５～３．１５（m，６H），３．００～２．９０（m，４H），２．７６～２．７１（s，６H），２．６２～２．５４（m，２H），２．５４～２．４５（m，１H），２．１５～２．０５（m，２H），１．５５～１．４７（m，１H），１．４１～１．３２（m，１H）．

【０３９５】

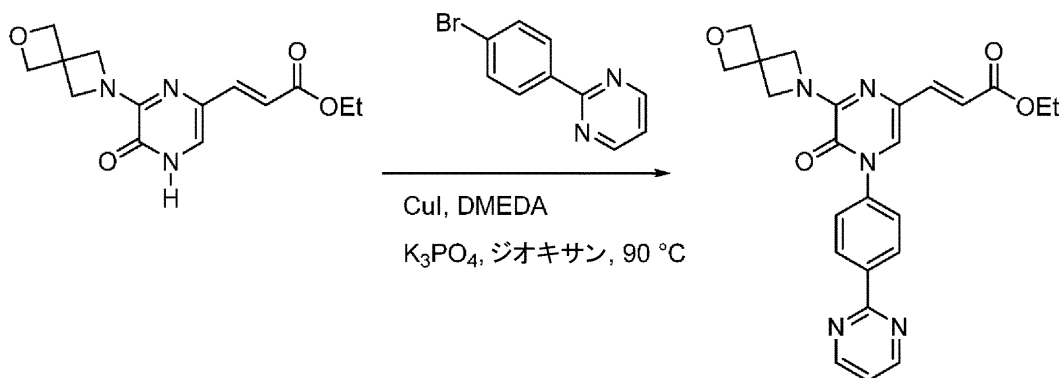
実施例 16

【化１５１】



５－〔３－（〔（１R，２S）－２－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル〕アミノ）プロピル〕－１－〔４－（ピリミジン－２－イル）フェニル〕－３－〔２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕ピラジン－２（１H）－オン

【化１５２】



エチル（E）－３－（６－〔２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕－５（４H）－オキソ－４－〔４－（ピリミジン－２－イル）フェニル〕－ピラジン－２－イル）プロパー２－エノエート

中間体１５－３を調製する手順を、９０℃で６時間の反応時間で、中間体１３－１及び２－（４－ブromoフェニル）ピリミジンと共に使用した。粗生成物を、EtOAc／石油エーテル（１：１）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２．０g（４４％）の表題の化合物を黄色固体として得た。

【０３９６】

10

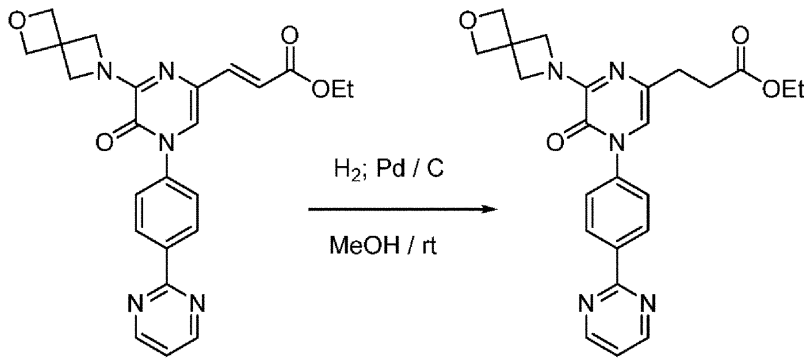
20

30

40

50

【化 1 5 3】



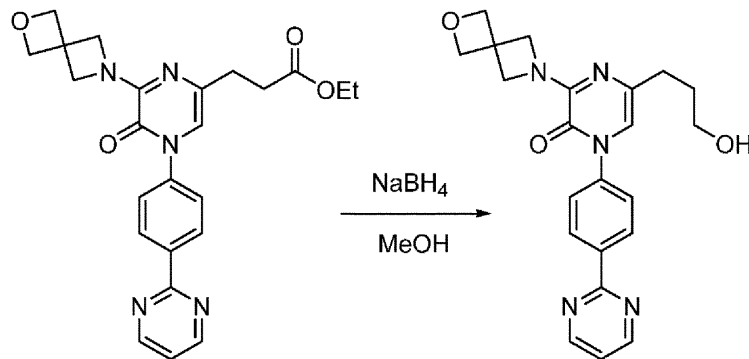
10

エチル 3-〔6-〔2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5 (4H)-オキソ-4-〔4-(ピリミジン-2-イル)フェニル〕-ピラジン-2-イル〕プロパノエート

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2 g、4.49 mmol、1.00 当量) と共に使用して、1.8 g (90%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 3 9 7】

【化 1 5 4】



20

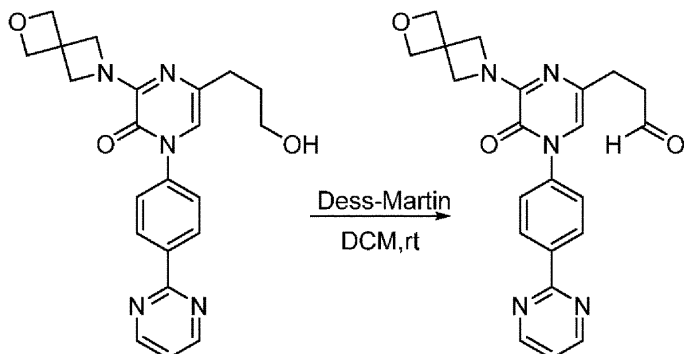
30

3-〔4-〔4-(ピリミジン-2-イル)フェニル〕-6-〔2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5 (4H)-オキソピラジン-2-イル〕プロパン-1-オール

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップの生成物 (1.8 g、4.02 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.4 g (25%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0 3 9 8】

【化 1 5 5】



40

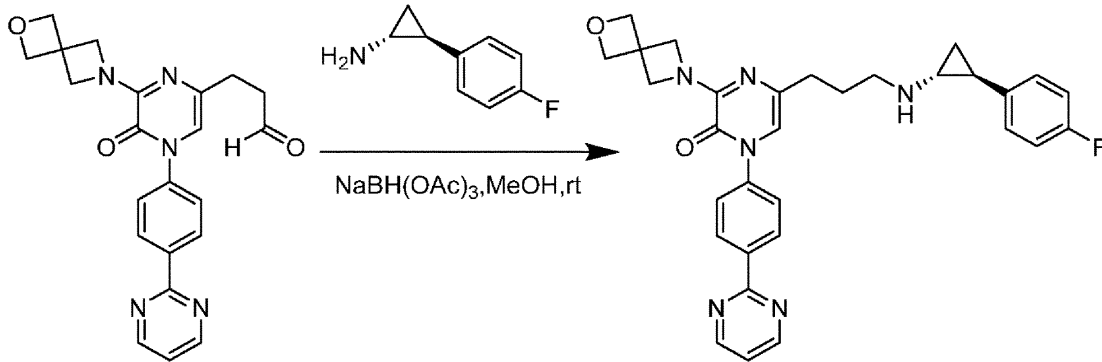
50

3-[4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-6-[2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソピラジン-2-イル]プロパナール

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(400mg、0.99mmol、1.00当量)と共に使用して、0.12g(30%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0399】

【化156】



10

1-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(3-[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル)ピラジン-2(1H)-オン

20

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(120mg、0.30mmol)と共に使用した。粗生成物(4mL)をクロマトグラフィー手順E(7分で50%~55% CH₃CN、Rt:6.35分)を用いて精製して、13.1mg(8%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

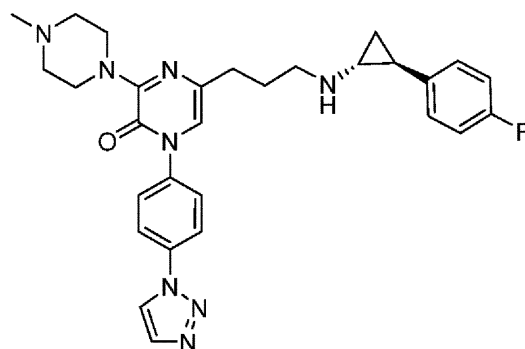
LCMS:(ES,m/z):539[M+H]⁺. ¹H NMR(300MHz,メタノール-d₄) δ ppm:8.85(d,J=4.8Hz,2H),8.59-8.48(m,2H),7.56-7.46(m,2H),7.37(m,1H),7.10-6.86(m,4H),6.65(s,1H),4.83(s,4H),4.43(s,4H),2.75(t,J=7.2Hz,2H),2.41(t,J=7.2Hz,2H),2.33-2.24(m,1H),1.96-1.76(m,3H),1.11-0.90(m,2H).

30

【0400】

実施例17

【化157】

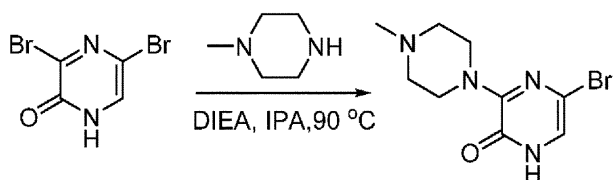


40

1-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-[3-[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[4-メチルピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 1 5 8】

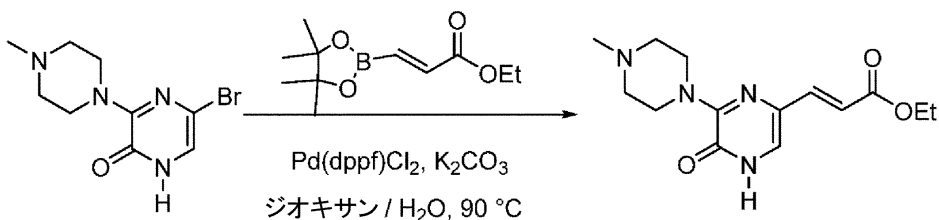


5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピラジン-2(1H)-オン
(中間体 17-1)

中間体 2-1 を調製する手順を、3, 5-ジブロモ-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (20 g、78.78 mmol、1.00 当量) 及び 1-メチルピペラジン (9.49 g、94.90 mmol、1.20 当量) と共に使用した。粗生成物を EtOAc / 石油エーテル (8 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、16.0 g (74.1%) の表題の化合物を白色固体として得た。

【0401】

【化 1 5 9】

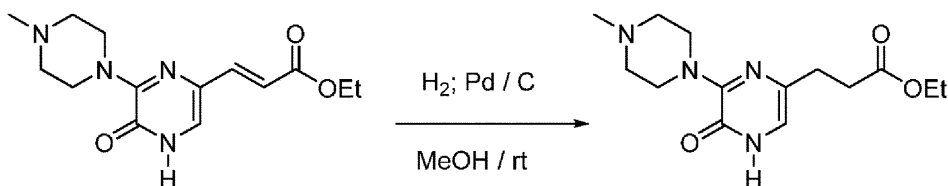


エチル (E)-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソ
ピラジン-2-イル] プロパ-2-エノエート (中間体 17-2)

中間体 1-4 を調製する手順を、中間体 17-1 (16.0 g、58.61 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (6 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、9.0 g (52.4%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0402】

【化 1 6 0】



エチル 3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン
-2-イル] プロパノエート (中間体 17-3)

中間体 1-5 を調製する手順を、中間体 17-2 (9.0 g、30.72 mmol、1.00 当量) と共に使用して、8.9 g (98.2%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0403】

10

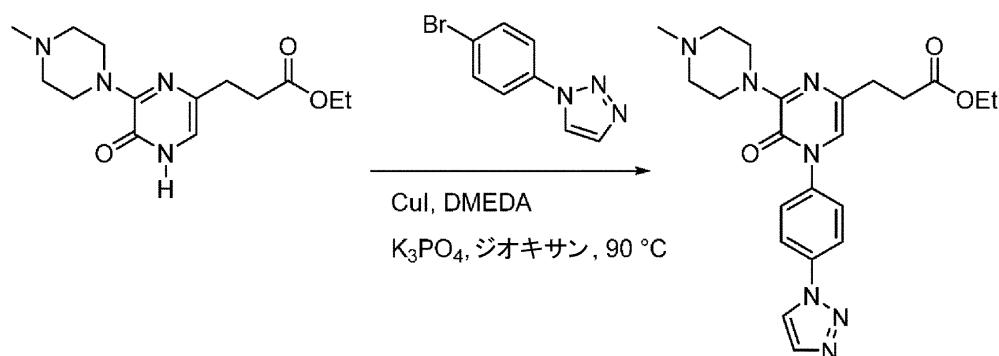
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

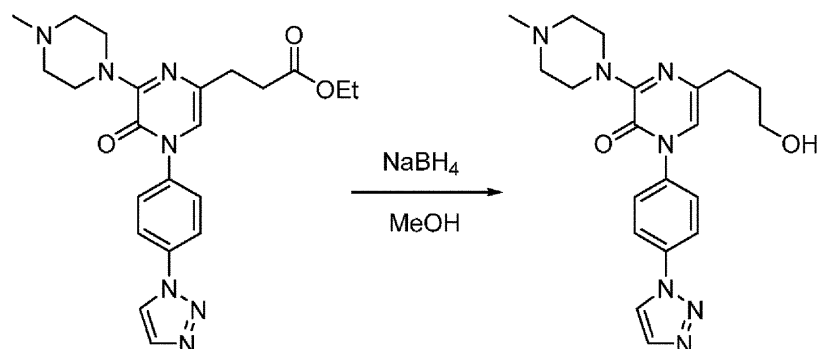
エチル 3- (4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -6- (4-メチルピペラジン-1-イル) -5 (4H) -オキソピラジン-2-イル) プロパノエート

中間体 13-1 を調製する手順を、中間体 17-3 (2.9 g、9.83 mmol、1 当量) 及び 1- (4-ブロモフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール (3.3 g、14.73 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.2 g (27.9%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

【0404】

【化 1 6 2】



30

3- (4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -6- (4-メチルピペラジン-1-イル) -5 (4H) -オキソピラジン-2-イル) プロパン-1-オール

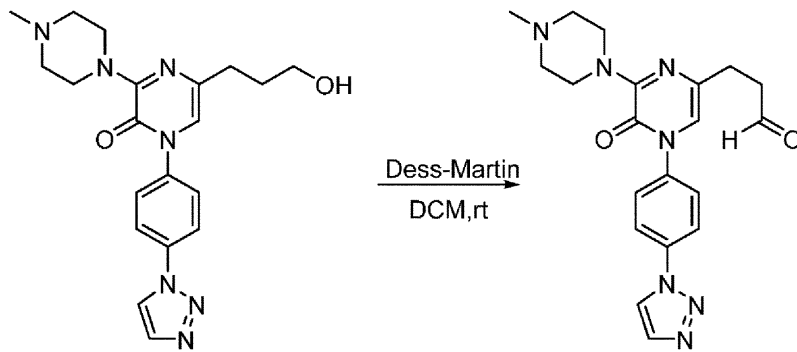
中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.2 g、2.74 mmol、1 当量) と共に使用して、400 mg (36.9%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0405】

40

50

【化 1 6 3】



10

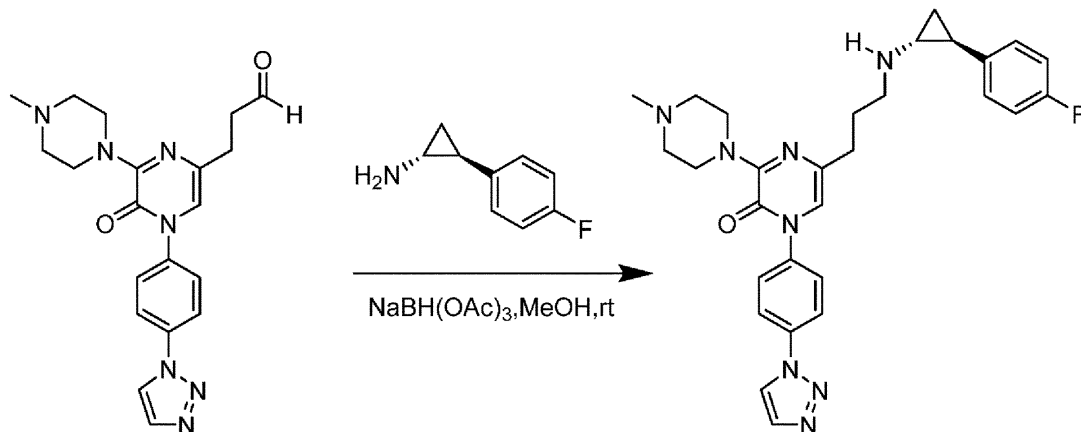
3-〔4-〔4-〔1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-6-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕-5(4H)-オキソピラジン-2-イル〕プロパナル

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (350 mg、0.88 mmol、1.00 当量) と共に使用して、160 mg (46.%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0406】

【化 1 6 4】

20



30

1-〔4-〔1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-5-〔3-〔〔(1R,2S)-2-〔4-フルオロフェニル〕シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-3-〔4-メチルピペラジン-1-イル〕ピラジン-2(1H)-オン

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (150 mg、0.41 mmol) と共に使用した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 E (27%~60% CH₃CN、Rt: 10.13 分) を用いて精製して、42.8 mg (21.25%) の表題の化合物を白色固体として得た。

40

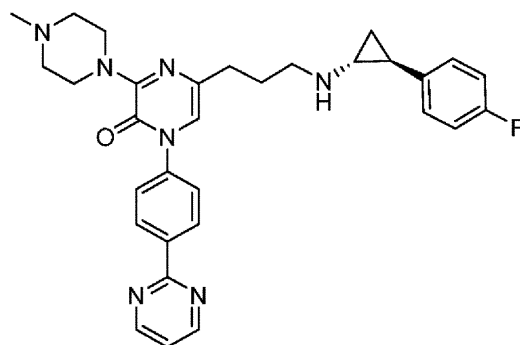
LC-MS: (ES, m/z): 529 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.60 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.75 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.56-2.40 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.10-0.88 (m, 2H).

【0407】

実施例 18

50

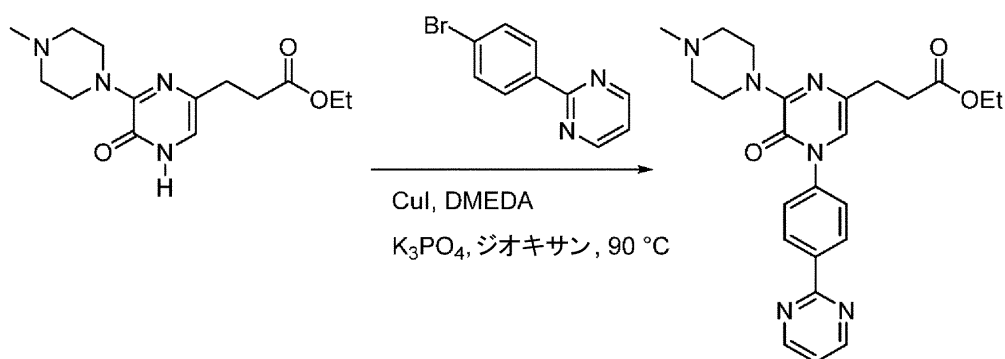
【化 1 6 5】



10

5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4-メチルピペラジン-1-イル] - 1 - [4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル] ピラジン-2 (1H) - オン

【化 1 6 6】



20

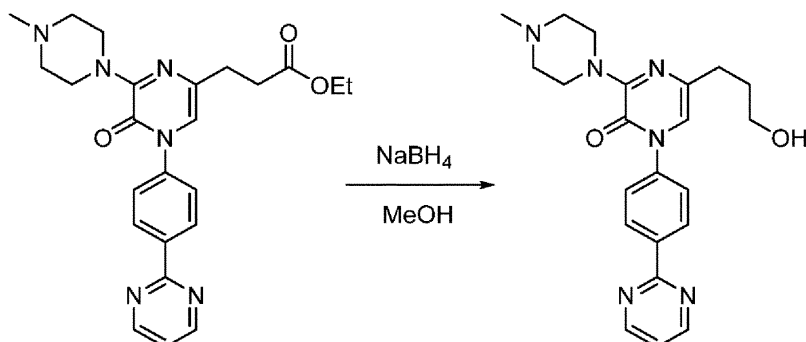
エチル 3 - (4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル) - 6 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 5 (4H) - オキソピラジン-2-イル) プロパノエート

中間体 13-1 を調製する手順を、中間体 17-3 (2.2 g、7.46 mmol、1 当量) 及び 2 - (4-ブロモフェニル) ピリミジン (2.63 g、11.12 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.0 g (29.86%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

30

【0 4 0 8】

【化 1 6 7】



40

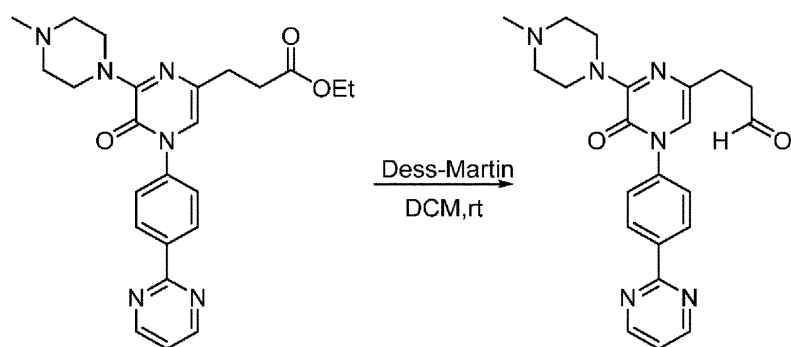
3 - (4 - (4 - (ピリミジン-2-イル) フェニル) - 6 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 5 (4H) - オキソピラジン-2-イル) プロパン-1-オール

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (800 mg、1.78 mmol、1 当量) と共に使用して、300 mg (41.37%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 4 0 9】

50

【化168】



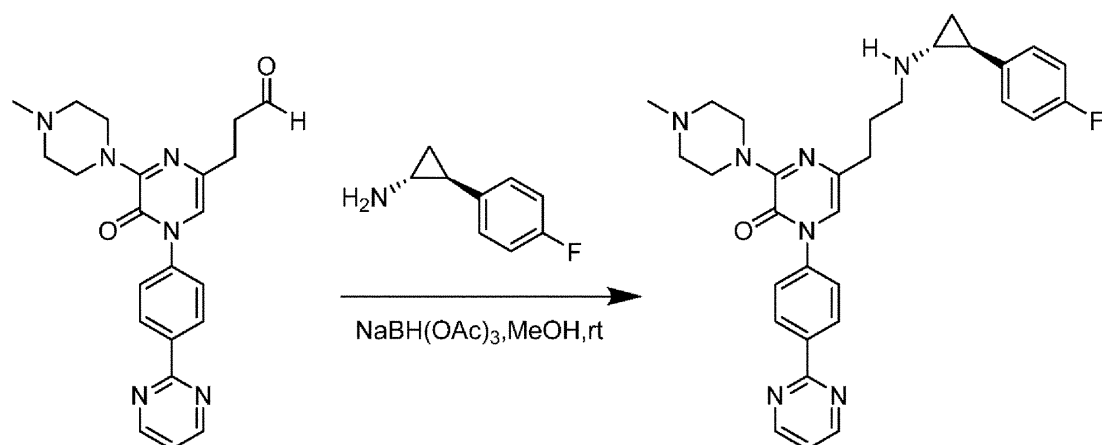
10

3-((4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)プロパナル

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(300mg、0.74mmol、1.00当量)と共に使用して、150mg(50.25%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0410】

【化169】



20

5-[3-([(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[4-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(150mg、0.37mmol)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順D(27%~60% CH₃CN、Rt:10.13分)を用いて精製して、51.5mg(25.75%)の表題の化合物を白色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 540 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.86 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.58-8.52 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.38 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 3H), 4.92-4.85 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 6H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.57 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 1H).

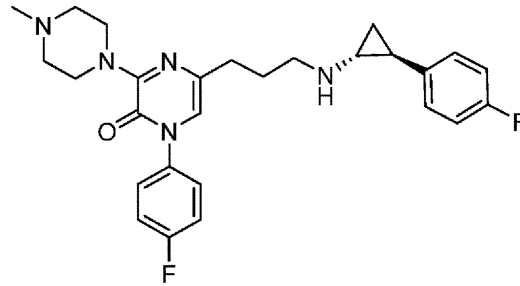
40

【0411】

実施例19

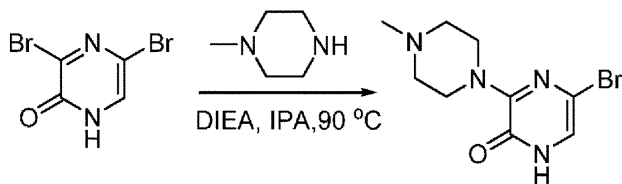
50

【化 1 7 0】



1 - [4-フルオロフェニル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4メチルピペラジン-1-イル] ピラジン-2 (1H) - オン

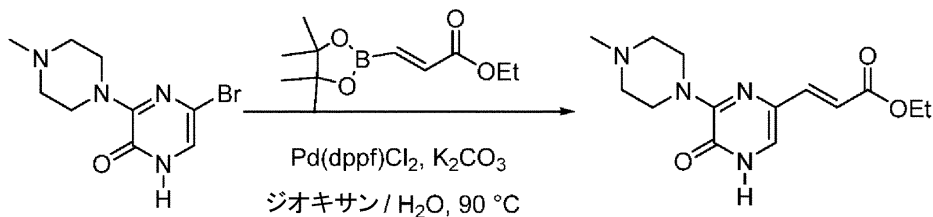
【化 1 7 1】



5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピラジン-2 (1H) - オン
中間体 2-1 を調製する手順を、3, 5-ジブロモ-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (10 g、39.37 mmol、1.00 当量) 及び 1-メチルピペラジン (4.72 g、47.24 mmol、1.20 当量) と共に使用した。粗生成物を EtOAc / 石油エーテル (8 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、10 g (93%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0 4 1 2】

【化 1 7 2】

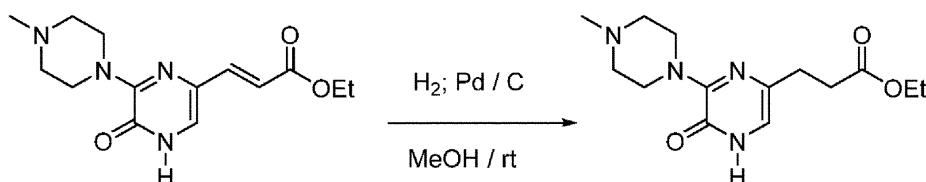


エチル (E) - 3 - [6 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 5 (4H) - オキソピラジン-2-イル] プロパ-2-エノエート

中間体 1-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (10 g、36.63 mmol) と共に使用した。粗生成物を EtOAc / 石油エーテル (6 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、5.6 g (52%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 4 1 3】

【化 1 7 3】



10

20

30

40

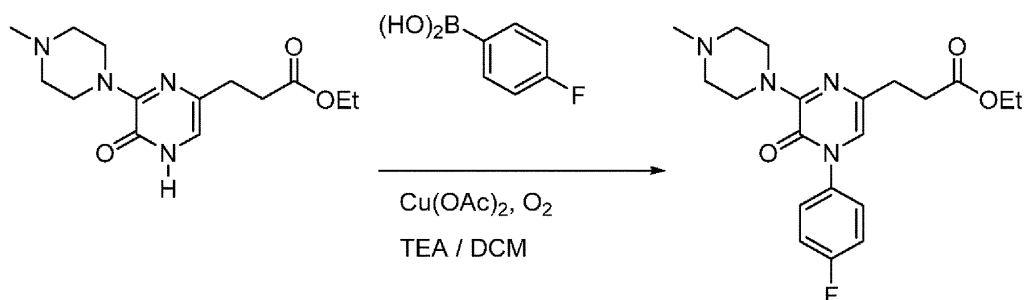
50

エチル 3-〔6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル〕プロパノエート

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (5.6 g、19.18 mmol、1.00 当量) と共に使用して、5.5 g (98%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0414】

【化174】



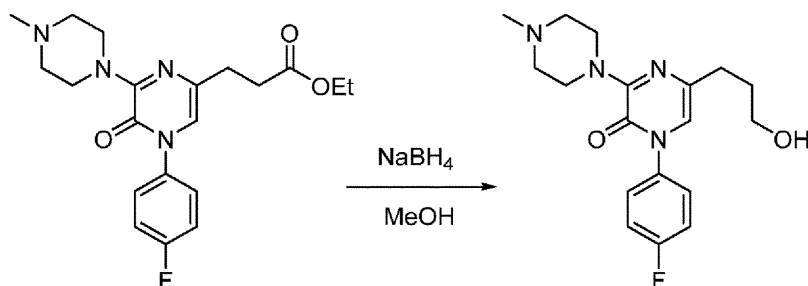
10

エチル 3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)プロパノエート

中間体 8-9 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.5 g、5.10 mmol、1 当量) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸 (1.07 g、7.65 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g (51%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0415】

【化175】



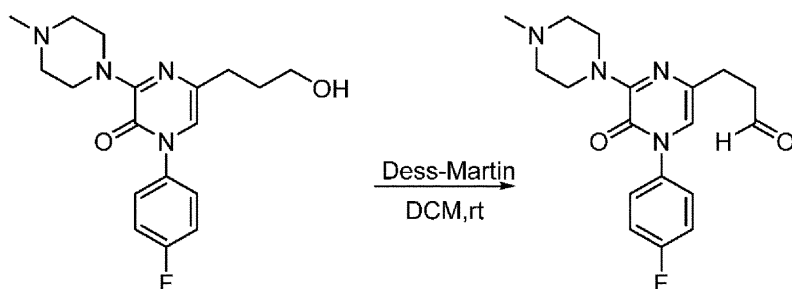
30

3-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)プロパン-1-オール

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g、2.58 mmol、1 当量) と共に使用して、600 mg (67%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0416】

【化176】



40

3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5

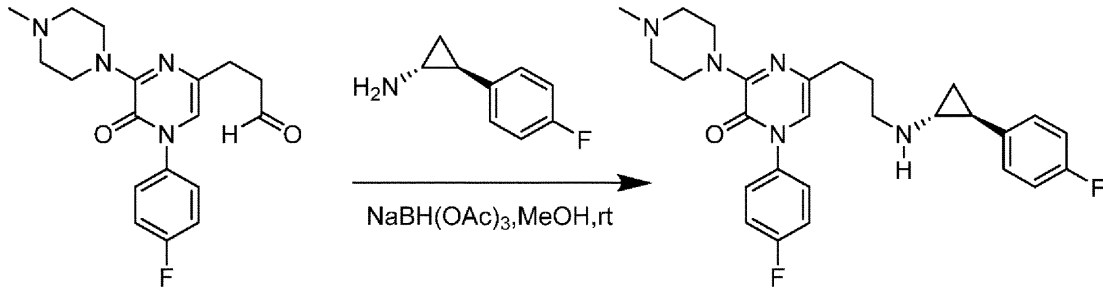
50

(4H) - オキソピラジン - 2 - イル) プロパナール

中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (600 mg、1.73 mmol、1.00 当量) と共に使用して、300 mg (50%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0417】

【化177】



10

1 - [4-フルオロフェニル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4-メチルピペラジン - 1 - イル] ピラジン - 2 (1H) - オン

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (300 mg、0.87 mmol) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィ - 手順 B (9 分で 48% ~ 70% CH₃CN) を用いて精製して、34 mg (8%) の表題の化合物を黄色油として得た。

20

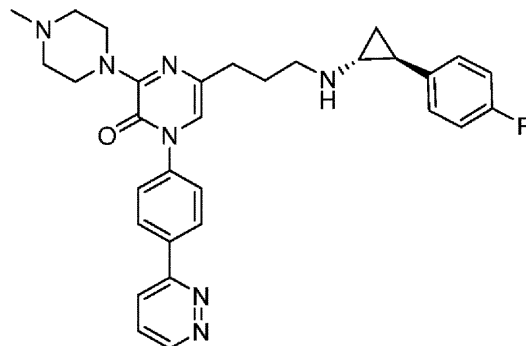
LC-MS: (ES, m/z): 480 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.47-7.44 (s, 2H), 7.31-7.27 (t, J=17.2 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.08-7.04 (t, J=17.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.93-4.88 (m, 2H), 3.59-3.54 (s, 2H), 3.33-3.24 (m, 6H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H).

30

【0418】

実施例 20

【化178】

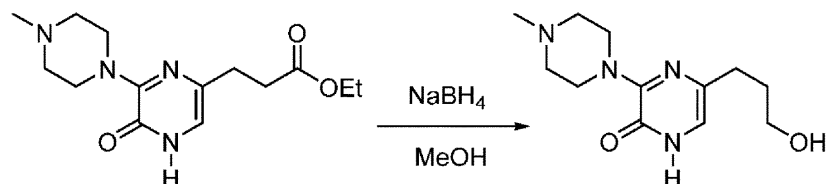


40

5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4-メチルピペラジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニル] ピラジン - 2 (1H) - オン

50

【化 1 7 9】

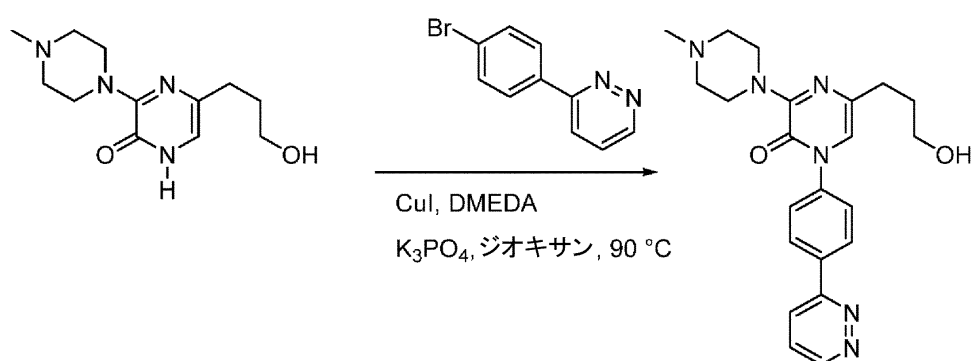


5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体 1-6 を調製する手順を中間体 17-3 (1.0 g、3.34 mmol、1 当量) と共に使用して、1 時間の反応時間で、600 mg (69.96%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 4 1 9】

【化 1 8 0】

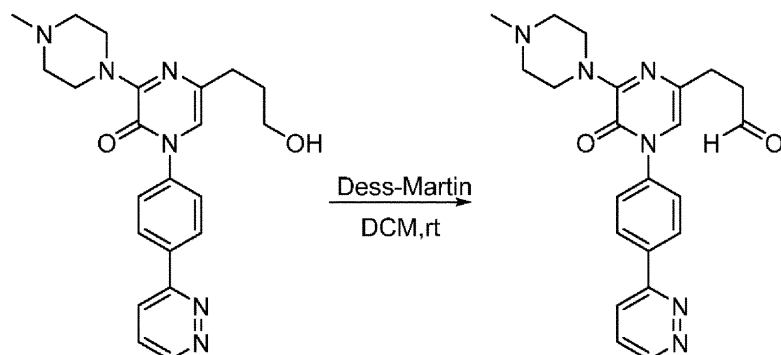


3-(4-(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)プロパン-1-オール

中間体 13-1 を調製する手順を、90 °C で一晚の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (600 mg、2.37 mmol、1 当量) 及び 3-(4-ブロモフェニル)ピリダジン (836 mg、3.56 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、600 mg (61.2%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 4 2 0】

【化 1 8 1】



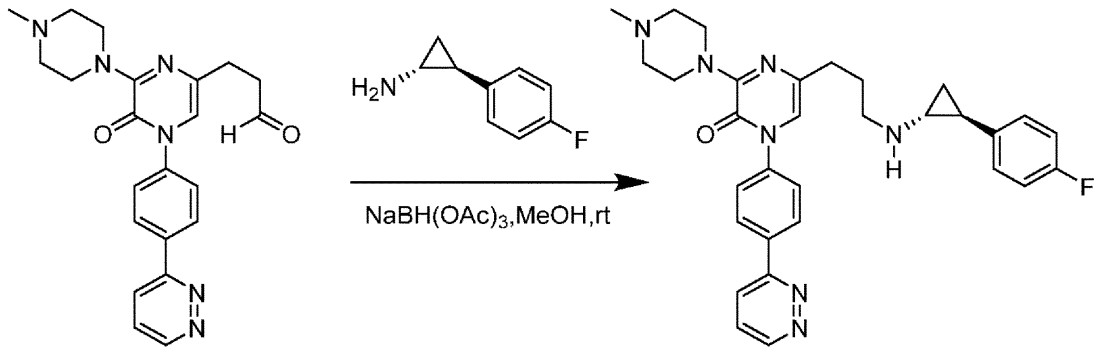
3-(4-(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5(4H)-オキソピラジン-2-イル)プロパナール

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (300 mg、0.74 mmol、1.00 当量) と共に使用して、150 mg (50.3%) の表題の化合物を黄

色固体として得た。

【0421】

【化182】



10

5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[4-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-(ピリダジン-3-イル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(150mg、0.37mmol)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順E(8分で31%~68% CH₃CN、Rt:7.13分)を用いて精製して、29.7mg(14.85%)の表題の化合物を白色固体として得た。

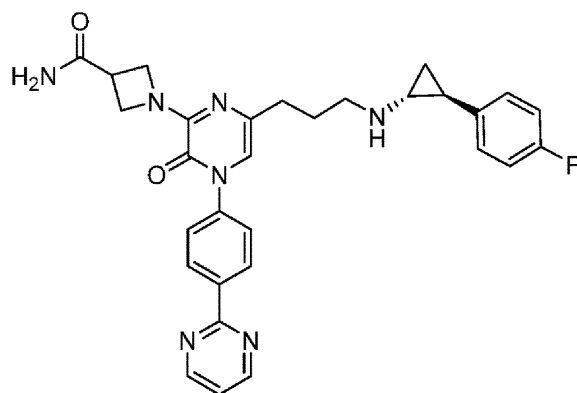
20

LC-MS: (ES, m/z): 540 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 9.16 (dd, J=4.9, 1.5Hz, 1H), 8.28-8.18 (m, 3H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 3H), 3.85-3.73 (m, 4H), 2.76 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.57-2.41 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.10-0.89 (m, 2H).

【0422】

実施例21

【化183】

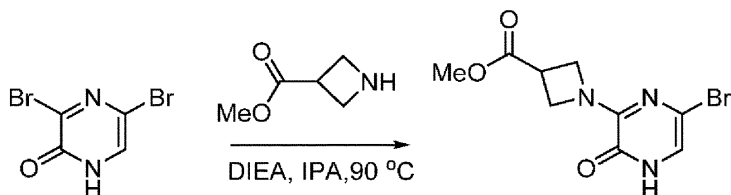


40

1-[6-(3-([(1R, 2S)-2-[4-フルオロフェニル]シクロプロピル]アミノ)プロピル)-3-オキソ-4-(4-[ピリミジン-2-イル]フェニル)-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル]アゼチジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 8 4】

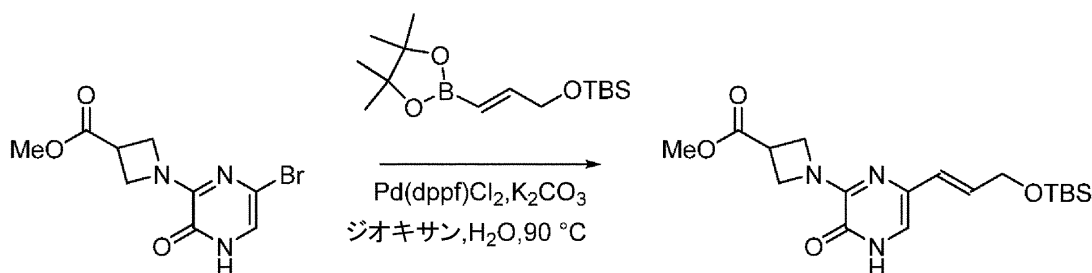


メチル 1 - (6 - ブロモ - 3 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート

中間体 2 - 1 を調製する手順を、3, 5 - ジブロモ - 1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - オン (10 g、39.39 mmol、1.00 当量) 及びメチルアゼチジン - 3 - カルボキシレート (6.8 g、59.36 mmol、1.50 当量) と共に使用して、90 °C で 2 時間の反応時間を用いて、8 g (67 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【 0 4 2 3】

【化 1 8 5】

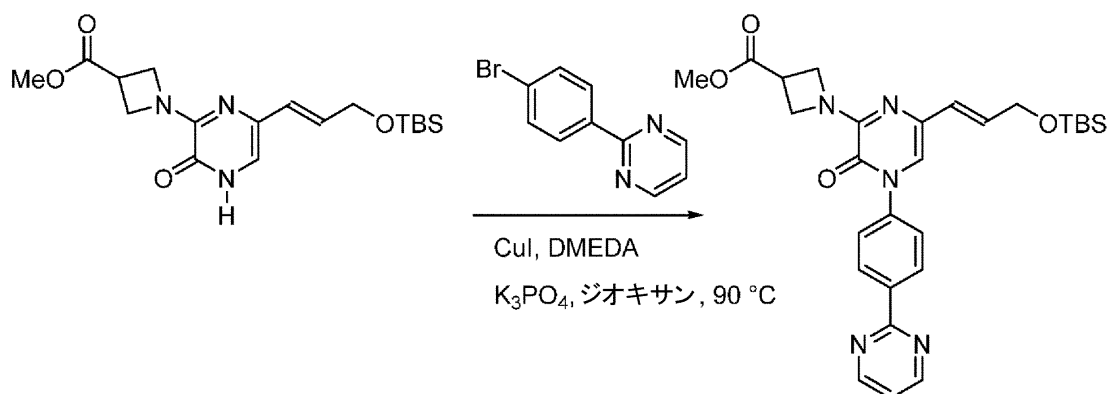


(E) - メチル 1 - (6 - (3 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) プロパー 1 - エニル) - 3 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート

中間体 3 - 3 を調製する手順を、90 °C で 2 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (8 g、31.63 mmol) と共に使用した。粗生成物を、E t O A c / 石油エーテル (1 : 20) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 g (28.4 %) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【 0 4 2 4】

【化 1 8 6】



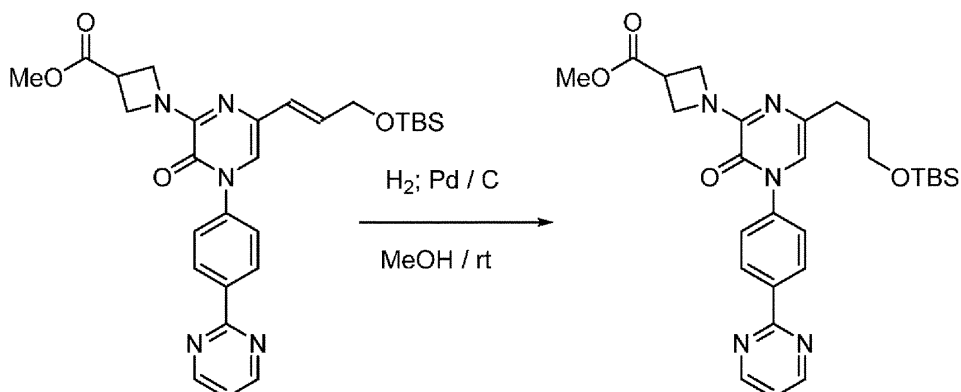
(E) - メチル 1 - (6 - (3 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) プロパー 1 - エニル) - 4 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート

中間体 13 - 1 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3 g、9.81 mmol)

し、1.00当量)、及び2-(4-ブロモフェニル)ピリミジン(3.1g、14.89mmol、1.50当量)と共に使用した。粗生成物をEtOAc/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.3g(53%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0425】

【化187】



10

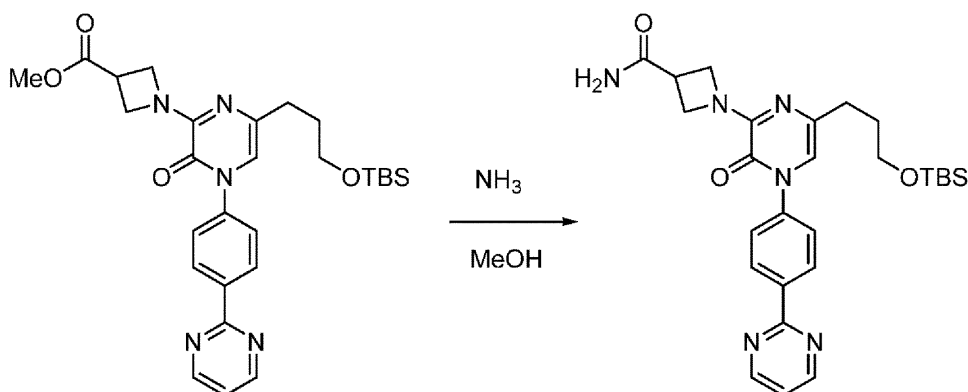
メチル1-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3(4H)-オキソ-4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボキシレート

20

中間体1-5を調製する手順を、前のステップからの生成物(2.3g、3.38mmol、1.00当量)と共に使用して、2.1g(89%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0426】

【化188】



30

1-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3(4H)-オキソ-4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド

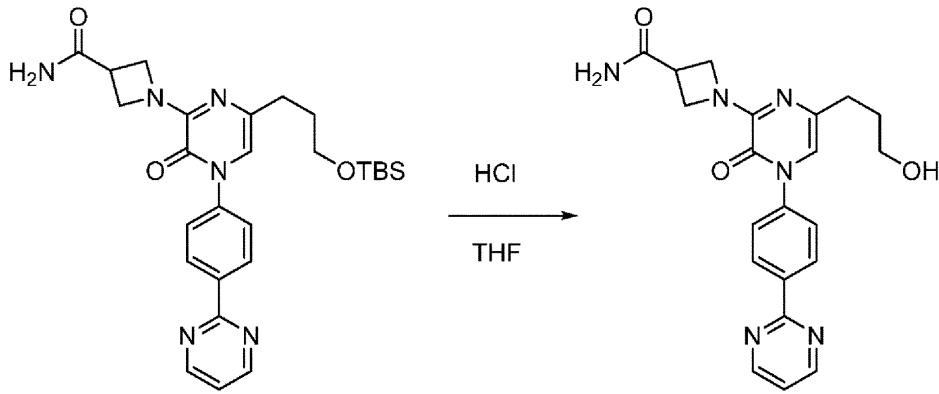
40

前のステップからの生成物(2.1g、3.02mmol、1.00当量)のMeOH(10mL)溶液をNH3(4g、5.00当量)のMeOH(5mL)溶液と合わせた。得られた溶液を90℃で16時間攪拌した後、冷却及び真空下で濃縮して、1.5g(70%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0427】

50

【化 1 8 9】



10

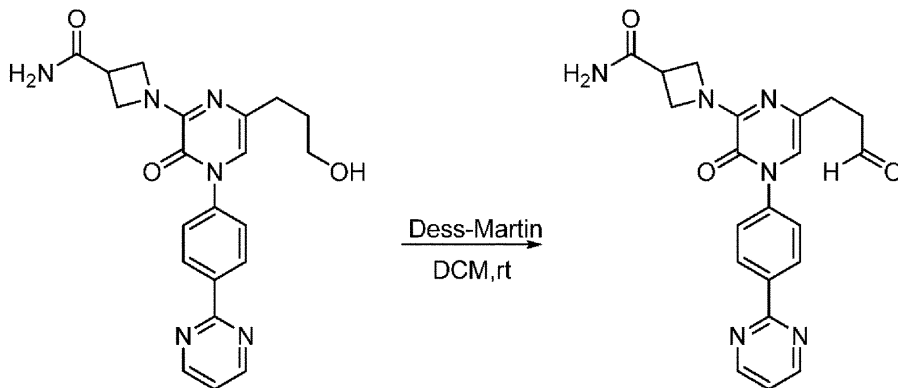
1 - (6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 (4 H) - オキソ - 4 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキサミド

前のステップからの生成物 (1.5 g、2.00 mmol、1.00 当量) の THF (20 mL) 溶液を HCl (3 mL、2.00 当量) の H₂O (1 mL) 溶液と合わせた。得られた溶液を 25℃で 1 時間攪拌した。溶液の pH 値を 1 M Na₂CO₃ で 7 に調整した後、残留物を H₂O / CH₃CN (5 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、760 mg (64%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

20

【0 4 2 8】

【化 1 9 0】



30

1 - (3 (4 H) - オキソ - 6 - (3 - オキソプロピル) - 4 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - ピラジン - 2 - イル) - アゼチジン - 3 - カルボキサミド

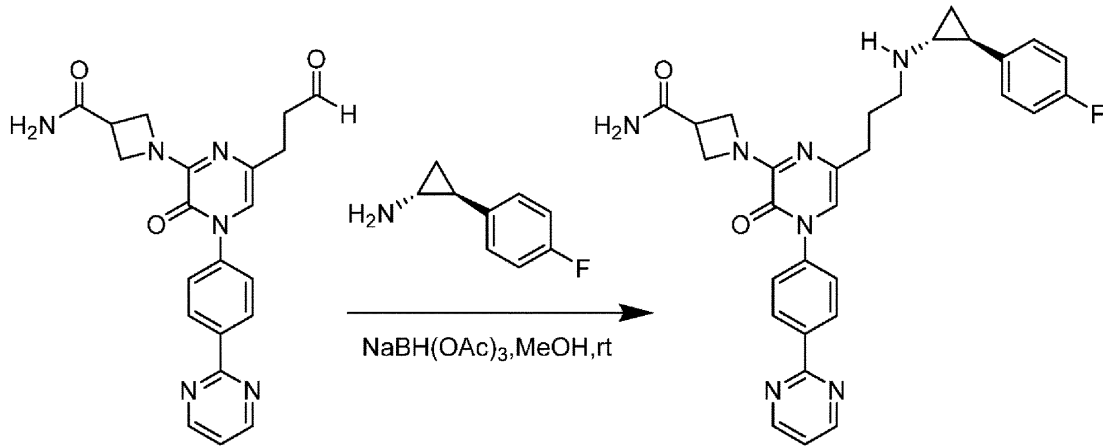
中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (760 mg、1.15 mmol) と共に使用して、360 mg (47%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 2 9】

40

50

【化 1 9 1】



10

1- [6- (3- [([1R, 2S] -2- [4-フルオロフェニル] シクロプロピル) アミノ] プロピル) -3-オキソ-4- (4- [ピリミジン-2-イル] フェニル) -3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル] アゼチジン-3-カルボキサミド

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (126 mg、0.83 mmol、1.20 当量) と共に使用した。粗生成物 (3 mL) をクロマトグラフィー手順 C (8 分で 38.0% ~ 50.0% CH₃CN) を用いて精製して、47.7 mg (10%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

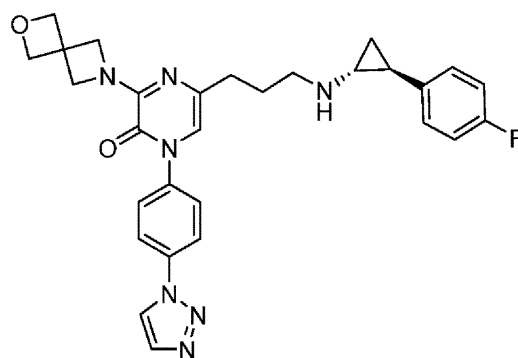
20

LC-MS: (ES, m/z): 540 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.95-8.61 (m, 2H), 8.65-8.45 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.48-7.31 (m, 1H), 7.11-6.89 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.66-4.19 (s, 4H), 3.59-3.40 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.62-2.36 (m, 2H), 2.36-2.17 (m, 1H), 2.00-1.61 (m, 3H), 1.12-0.89 (m, 2H).

【0 4 3 0】

実施例 22

【化 1 9 2】

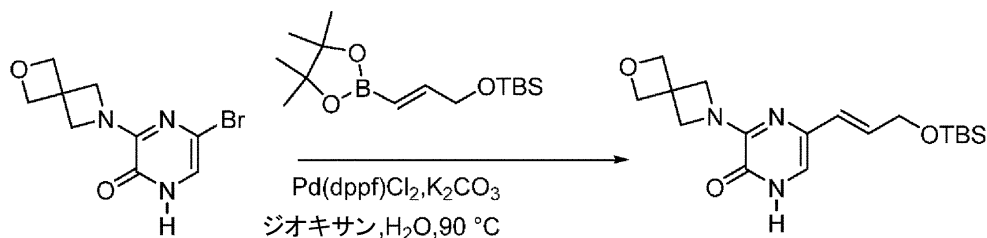


40

1- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -5- [3- ([1R, 2S] -2- (4-フルオロフェニル) -シクロプロピル) アミノ] プロピル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) ピラジン-2 (1H) -オン

50

【化 1 9 3】

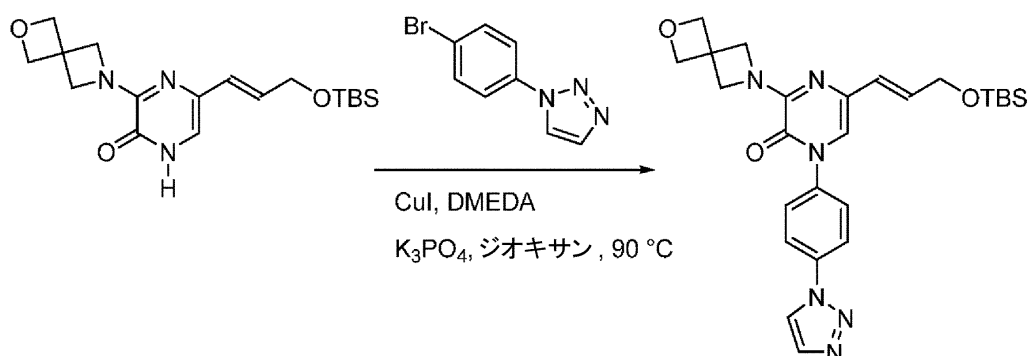


5-(E)-[3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl]-3-[2-oxo-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-1H-pyrazin-2(1H)-one (中間体 22-1)

中間体 3-3 を調製する手順を、中間体 7-1 (4 g、14.70 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 15) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g (19%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 4 3 1】

【化 1 9 4】

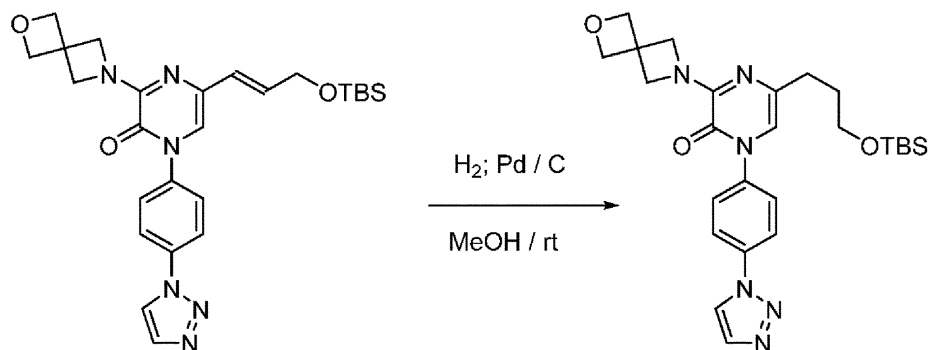


5-(E)-[3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl]-3-[2-oxo-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1H-pyrazin-2(1H)-one (中間体 22-2)

中間体 13-1 を調製する手順を、90 °C で 16 時間の反応時間を用いて、中間体 22-1 (1 g、2.75 mmol、1.00 当量) 及び 1-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール (950 mg、4.24 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 20) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g (72%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 4 3 2】

【化 1 9 5】



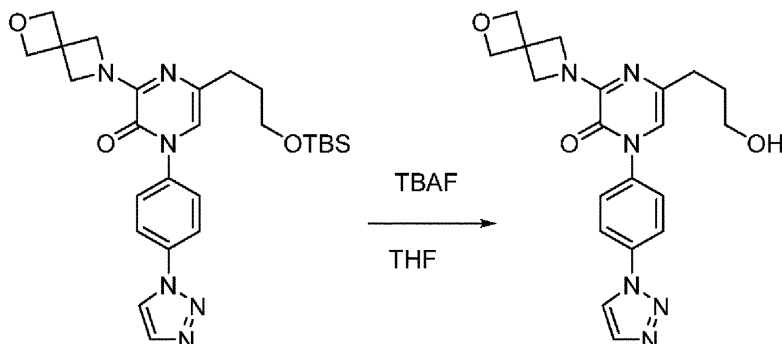
5-[3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl]-3-[2-oxo-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1H-pyrazin-2(1H)-one

キサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-1-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-ピラジン-2(1H)-オン(中間体22-3)

中間体1-5を調製する手順を、中間体22-2(1g、1.97mmol、1.00当量)と共に使用して、0.9g(90%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0433】

【化196】



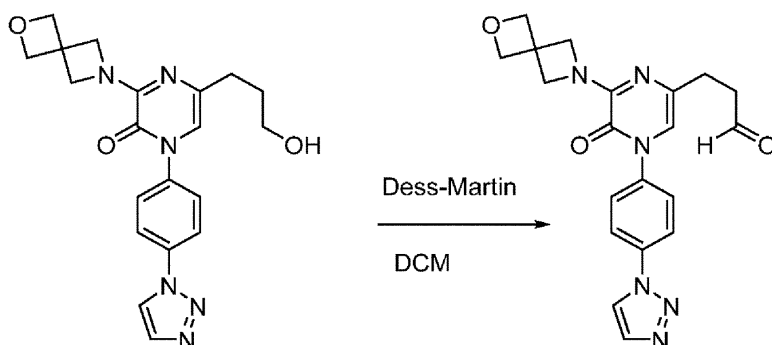
10

3-(6-[2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソ-4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-ピラジン-2-イル)プロパン-1-オール(中間体22-4)

中間体22-3(900mg、1.77mmol、1.00当量)及びBu₄NF(700mg、2.68mmol、1.50当量)のTHF(20mL)溶液を、25℃で1時間攪拌した後、H₂O/MeCN(5:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.52g(75%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0434】

【化197】



30

3-(6-[2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5(4H)-オキソ-4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-ピラジン-2-イル)プロパナル

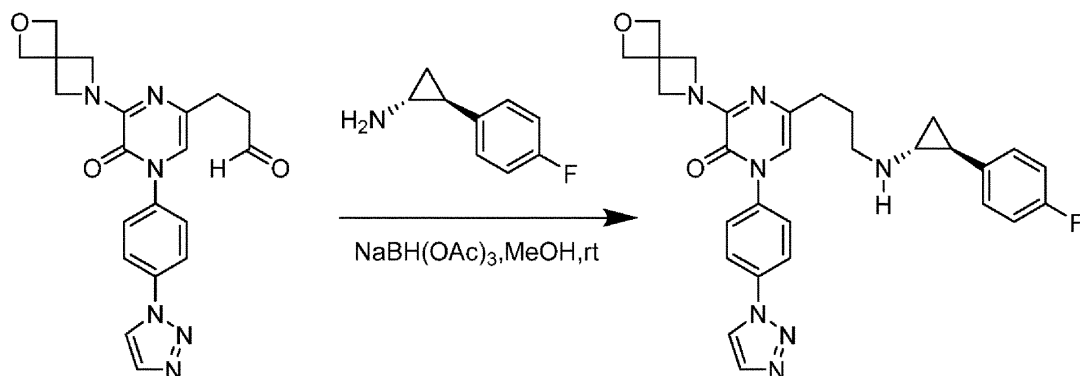
中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(520mg、1.32mmol、1.00当量)と共に使用して、300mg(58%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0435】

40

50

【化 198】



10

1 - [4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ] プロピル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) ピラジン - 2 (1H) - オン

中間体 4 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (300mg、0.76mmol) と共に使用した。粗生成物 (2mL) をクロマトグラフィー手順 C (8分で38.0% ~ 50.0% CH₃CN) を用いて精製して、11.8mg (3%) の表題の化合物を白色固体として得た。

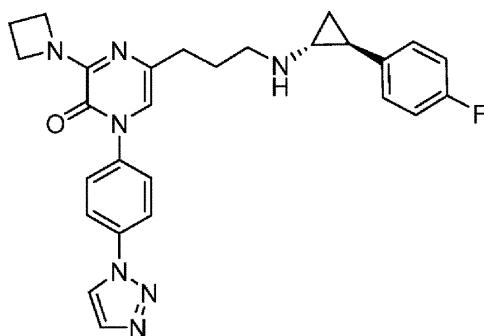
20

LC-MS: (ES, m/z): 528 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.70-8.51 (m, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.99-7.80 (m, 1H), 7.79-7.47 (m, 2H), 7.13-6.80 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.43 (s, 4H), 2.88-2.58 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (s, 1H), 2.09-1.71 (m, 3H), 1.12-0.82 (m, 2H).

【0436】

実施例 23

【化 199】

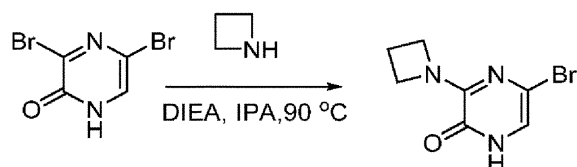


30

1 - [4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - [アゼチジン - 1 - イル] - 5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ] プロピル] ピラジン - 2 (1H) - オン

40

【化 200】



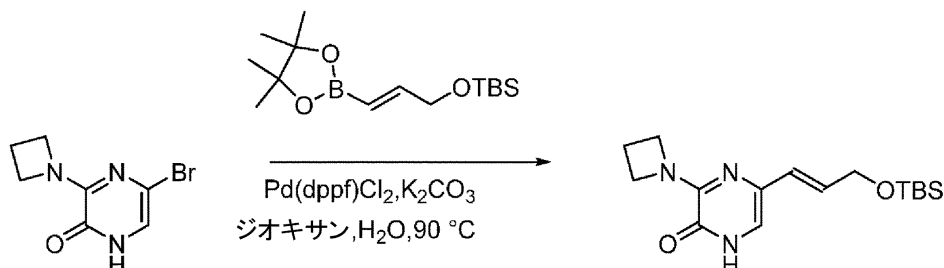
50

5-ブロモ-3-(アゼチジン-1-イル)-ピラジン-2(1H)-オン

中間体2-1を調製する手順を、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(5.0g、19.76mmol、1当量)及びアゼチジン(1.46g、25.61mmol、1.3当量)と共に使用して、4.0g(88%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0437】

【化201】



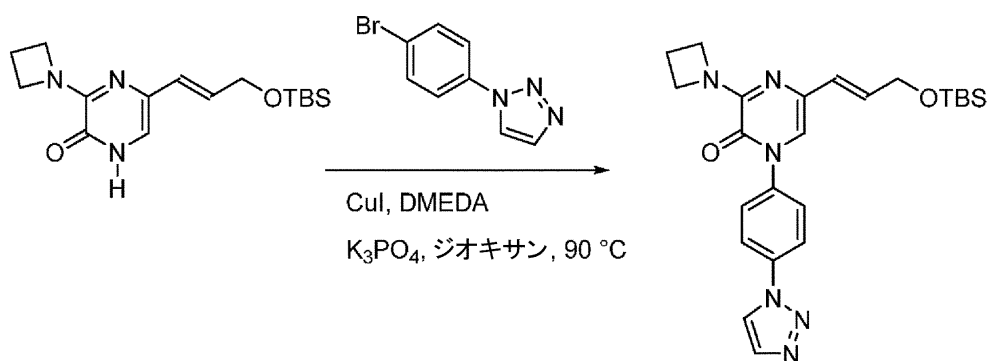
10

5-(E)-[3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]propyl]-3-(1H-azetidin-1-yl)-2(1H)-pyridazin-5-one

中間体3-3を調製する手順を、90℃で16時間の反応時間で、前のステップからの生成物(4g、17.39mmol)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:4)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.4g(25.04%)の表題の化合物を茶色油として得た。

【0438】

【化202】



30

5-(E)-[3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]propyl]-1-azetidin-1-yl-3-(1H-azetidin-1-yl)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2(1H)-pyridazin-5-one

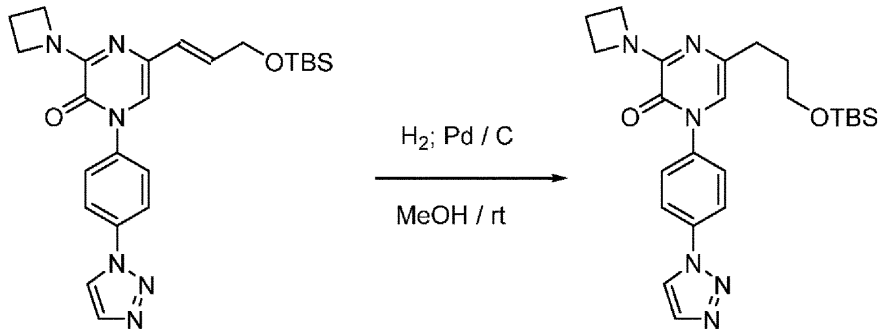
中間体13-1を調製する手順を、90℃で16時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物(1.4g、4.35mmol、1当量)及び1-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(1.46g、6.53mmol、1.5当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.1g(54.37%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0439】

40

50

【化 2 0 3】



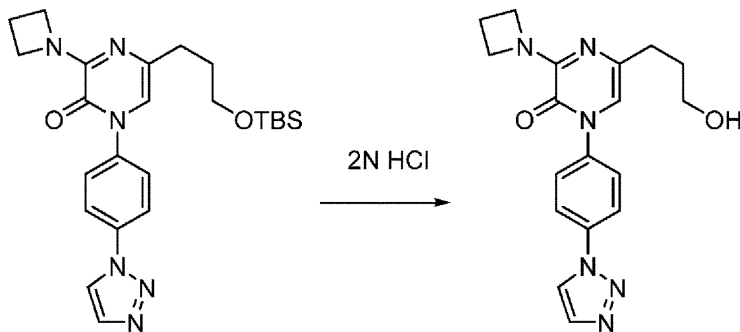
10

5 - [3 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 (1 H) - オキソ - 1 - [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - ピラジン

中間体 1 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 . 0 g 、 2 . 1 5 m m o l 、 1 当量) と共に使用して、1 . 0 g (9 9 . 5 7 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 4 4 0】

【化 2 0 4】



20

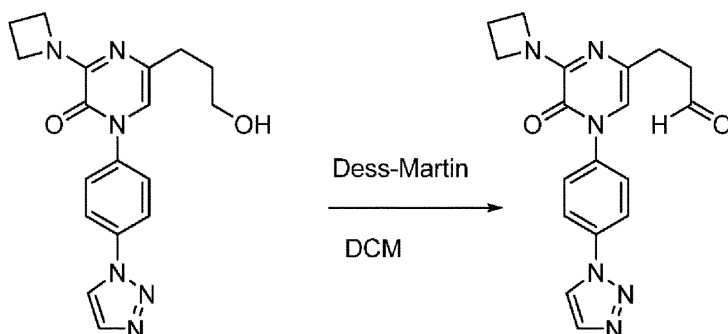
3 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - ピラジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール

30

前のステップからの生成物 (9 0 0 m g 、 1 . 9 3 m m o l 、 1 当量) 及び 2 N a q H C l (3 m L) の T H F (3 0 m L) 溶液を室温で 1 5 分間攪拌した。溶液の pH 値を Na_2CO_3 で 8 に調整した。得られた溶液を 3 x 3 0 m L の CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を、 CH_2Cl_2 / MeOH (8 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4 0 0 m g (5 8 . 8 4 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【 0 4 4 1】

【化 2 0 5】



40

3 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 (4 H) - オキソ - 4 - [4 - (1 H - 1 ,

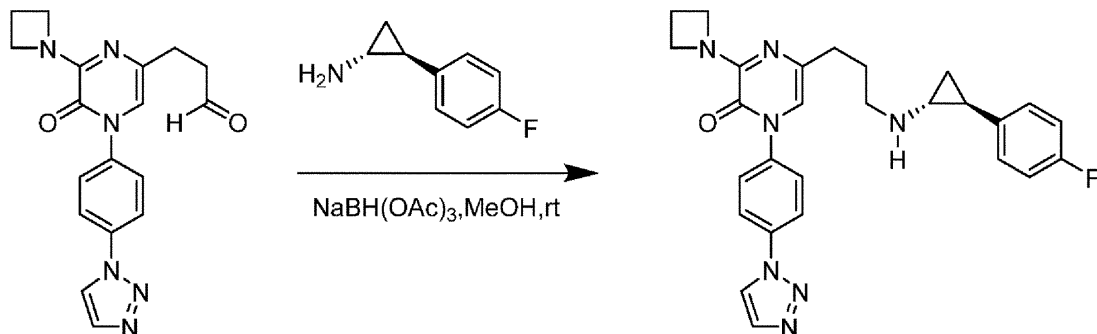
50

2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -ピラジン-2-イル) プロパナール

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (380 mg、1.08 mmol、1.00 当量) と共に使用して、200 mg (52.9%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0442】

【化206】



10

1- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -3- [アゼチジン-1-イル] -5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] ピラジン-2 (1H) -オン

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (200 mg、0.57 mmol) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 E (8.1 分で 30.0% ~ 65.0% CH₃CN) を用いて精製して、7.9 mg (2.85%) の表題の化合物を白色固体として得た。

20

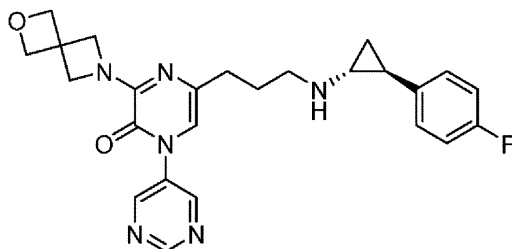
LC-MS: (ES, m/z): 486 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H).

30

【0443】

実施例 24

【化207】

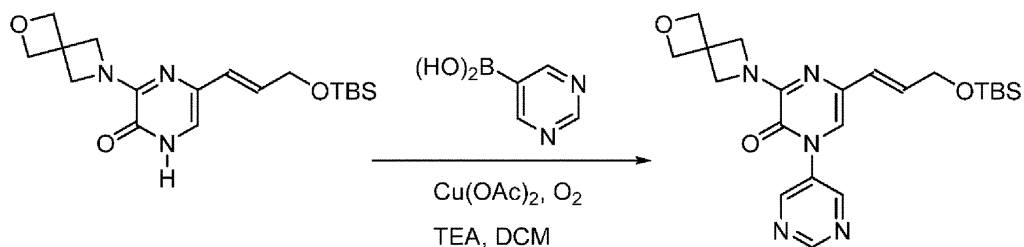


40

5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] -1- [ピリミジン-5-イル] -3- [2-オキサー6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] ピラジン-2 (1H) -オン

50

【化208】

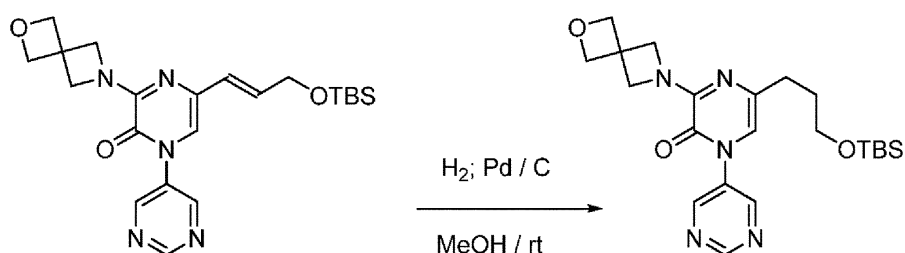


5-(E)-[3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-3-[2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl]-1-(pyrimidin-5-yl)-pyrimidin-2(1H)-one

中間体8-9を調製する手順を、中間体22-1(2g、5.51mmol、1当量)及び(ピリミジン-5-イル)ボロン酸(1.1g、8.26mmol、1.5当量)と共に使用した。粗生成物をCH₂Cl₂/MeOH(1:10)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、1g(41.1%)の表題の化合物を固体として得た。

【0444】

【化209】

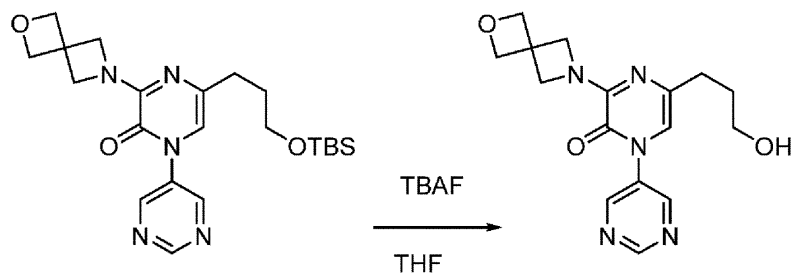


5-[3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl]-3-[2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl]-1-(pyrimidin-5-yl)-pyrimidin-2(1H)-one

中間体1-5を調製する手順を、前のステップからの生成物(1g、2.27mmol、1当量)と共に使用して、900mg(89.6%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0445】

【化210】



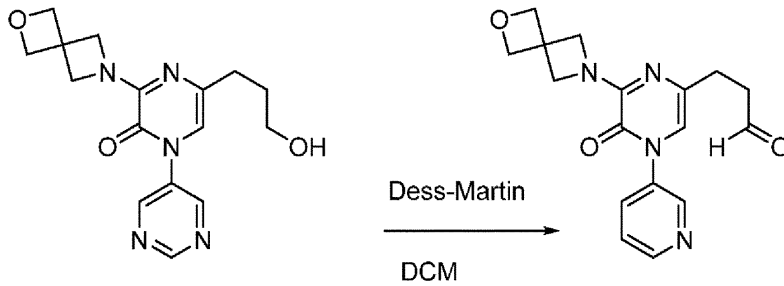
3-(6-[2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl]-5(4H)-oxo-4-(pyrimidin-5-yl)-pyrimidin-2-yl)propan-1-ol

中間体22-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(900mg、2.03mmol)と共に使用した。粗生成物(10mL)をFlash-Prep-HPLC(Intel Flash-1:MeCN/H₂O=1:10、40分以内でMeCN/H₂O=5:10に増加;検出器、220nm)により精製して、400mg(59.86%)の表題の化合物を黄色固

体として得た。

【0446】

【化211】



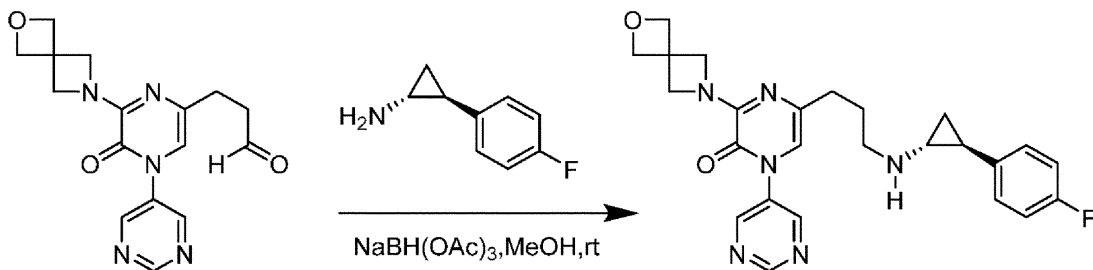
10

3-〔6-〔2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5(4H)-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)-ピラジン-2-イル〕プロパナル

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(400mg、1.21mmol、1当量)と共に使用して、200mg(50.31%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0447】

【化212】



20

5-〔3-〔(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕アミノ〕プロピル〕-1-〔ピリミジン-5-イル〕-3-〔2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕ピラジン-2(1H)-オン

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(200mg、0.61mmol)と共に使用した。粗生成物(5mL)をクロマトグラフィー手順C(7分で38.0%~52.0% CH₃CN)を用いて精製して、24.8mg(8.78%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 463 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 9.20 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.11-7.055 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.83 (s, 4H), 4.09 (brs, 4H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H).

【0448】

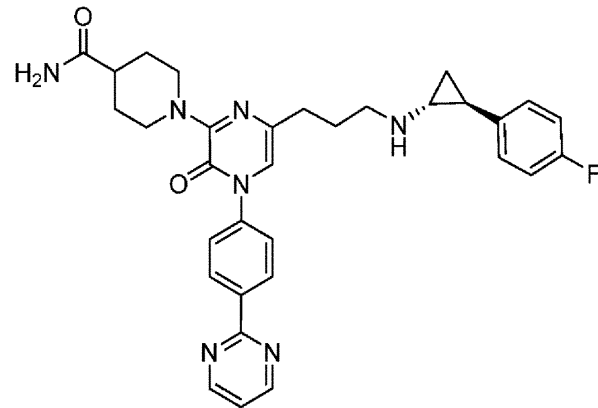
実施例25

30

40

50

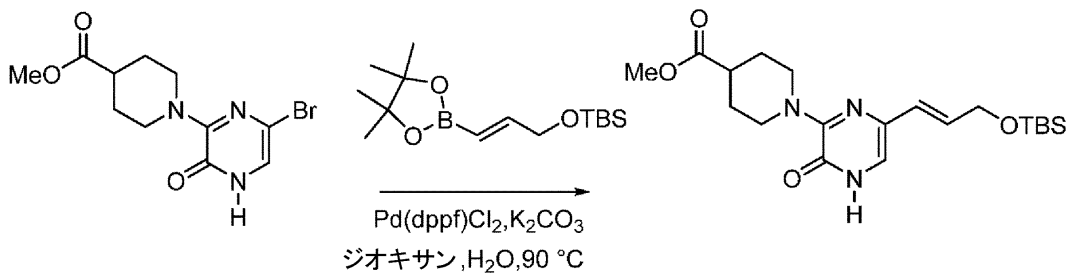
【化 2 1 3】



10

1-[[6-((3-[[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]プロピル)-3-オキソ-4-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 2 1 4】



20

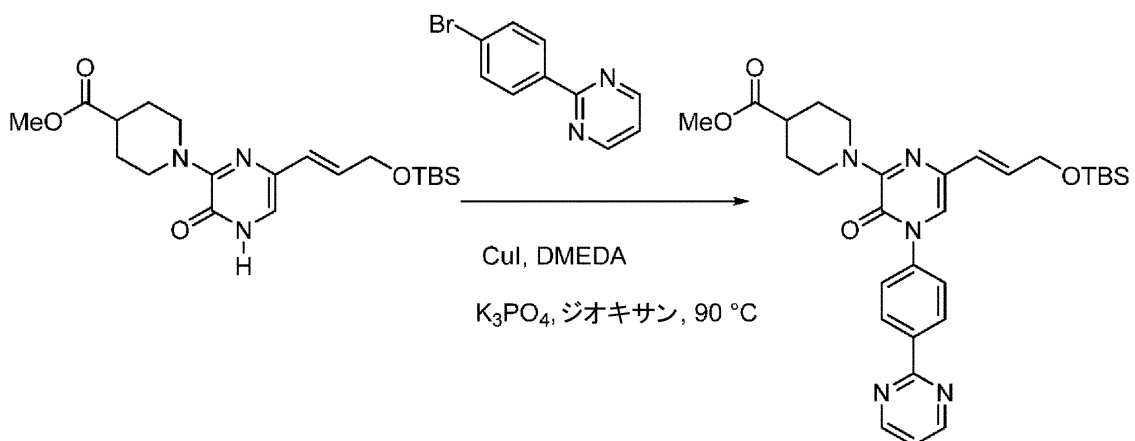
メチル 1-[[6-[(E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパー-1-エン-1-イル]-3(4H)-オキソピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート

中間体 3-3 を調製する手順を、90 °C で 3 時間の反応時間を用いて、中間体 10-1 (10 g、31.63 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:20) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4 g (31%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

30

【0 4 4 9】

【化 2 1 5】



40

メチル 1-[[6-[(E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパー-1-エン-1-イル]-3(4H)-オキソ-4-[4-(ピリミジン-2-イル)

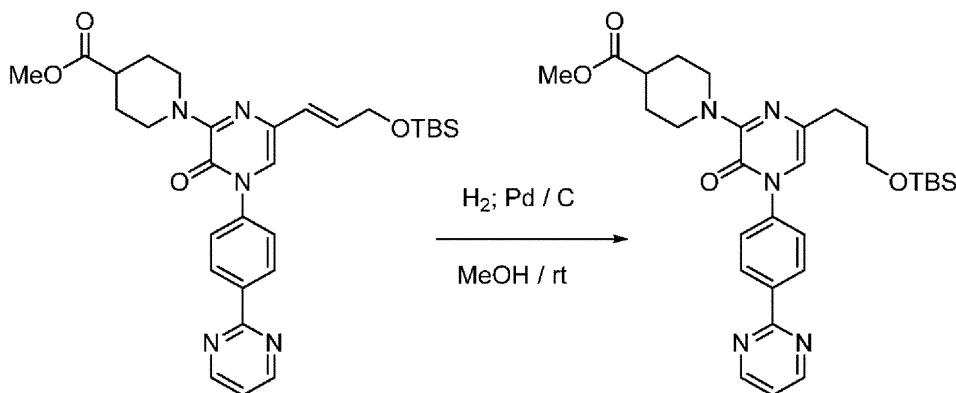
50

フェニル] -ピラジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート

中間体 13-1 を調製する手順を、90℃で16時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物（4 g、9.81 mmol、1.00 当量）及び 2-(4-ブロモフェニル)ピリミジン（3.5 g、14.89 mmol、1.50 当量）と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.9 g（34%）の表題の化合物を黄色油として得た。

【0450】

【化216】

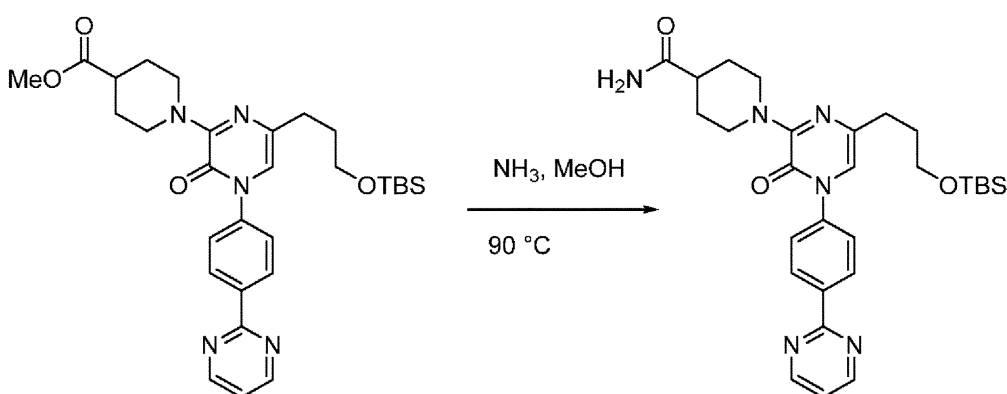


メチル 1-(6-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-3(4H)-オキソ-4-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]-ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物（1.9 g、3.38 mmol、1.00 当量）と共に使用して、1.7 g（89%）の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0451】

【化217】



1-(6-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-3(4H)-オキソ-4-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]-ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

前のステップからの生成物（1.7 g、3.02 mmol、1.00 当量）の MeOH（10 mL）溶液を、NH₃（4 g、5.00 当量）の MeOH（5 mL）溶液と合わせた。得られた溶液を 90℃で96時間攪拌した後、冷却及び真空下で濃縮して、1.1 g（66%）の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0452】

10

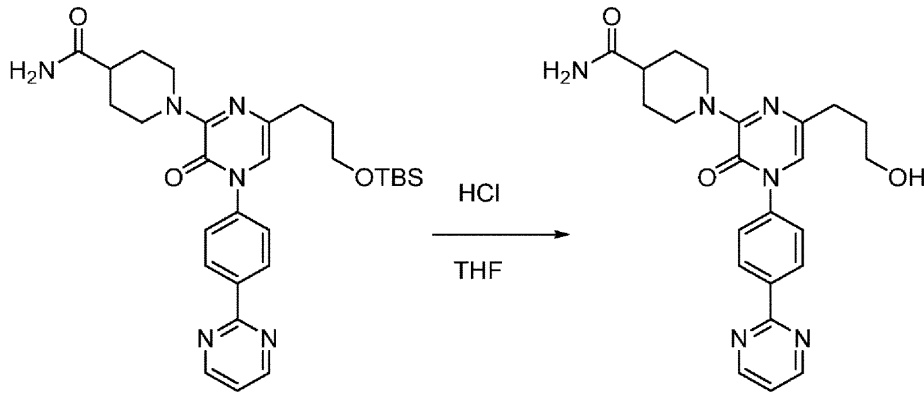
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

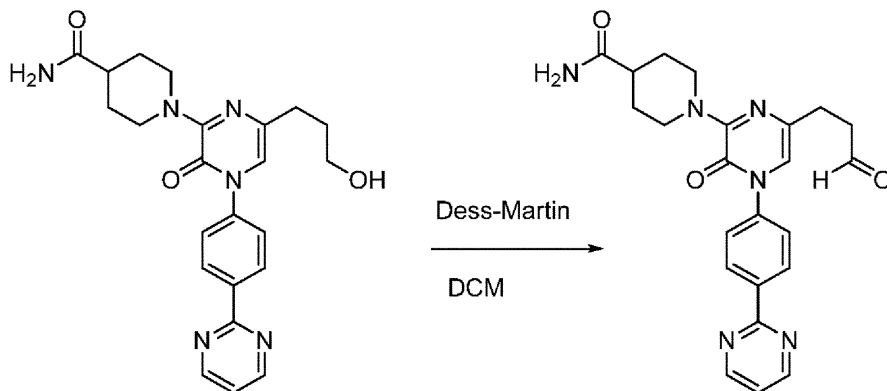
1-[[6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソ-4-[[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

前のステップからの生成物 (1.1 g、2.00 mmol、1.00 当量)、H₂O (1 mL) 中 HCl (3 mL、2.00 当量)、及び THF (20 mL) の溶液を、25℃で1時間攪拌した。pHをNa₂CO₃ (1 M) で7に調整した。粗生成物をH₂O/MeCN (5:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、500 mg (57%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

20

【0 4 5 3】

【化 2 1 9】



30

1-[[3(4H)-オキソ-6-(3-オキソプロピル)-4-[[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

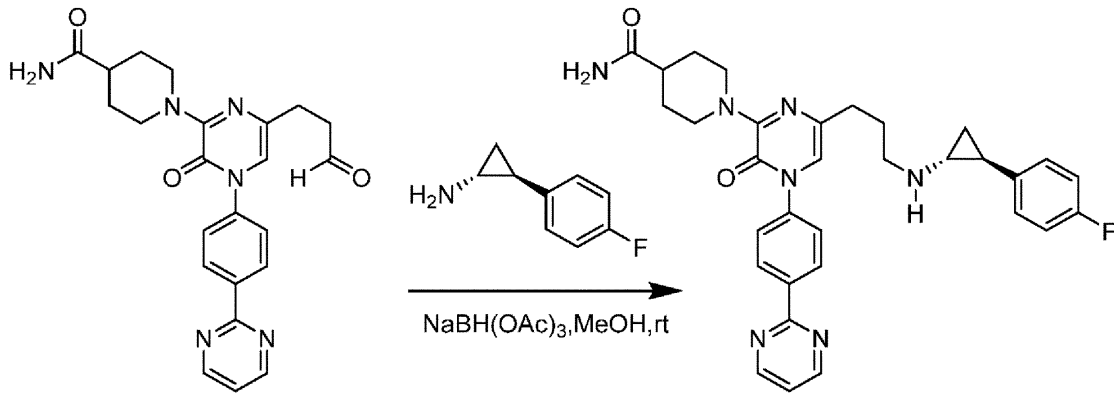
中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (500 mg、1.15 mmol、1.00 当量) と共に使用して、300 mg (60%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 5 4】

40

50

【化 2 2 0】



10

1- [6- (3- [[(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) -3-オキソ-4- [4- (ピリミジン-2-イル) フェニル] -3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル] ピペリジン-4-カルボキサミド

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (300 mg、0.69 mmol) と共に使用した。粗生成物 (3 mL) を、クロマトグラフィー手順 C (8 分で 38.0% ~ 50.0% CH_3CN) を用いて精製して、73.9 mg (19%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

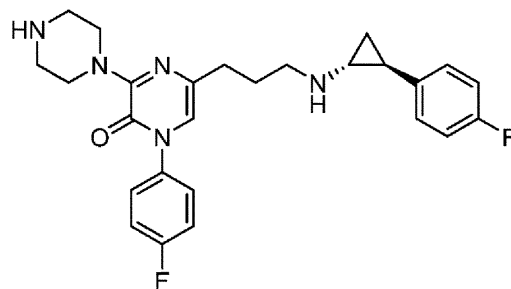
20

LC-MS: (ES, m/z): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm: 8.95-8.61 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.65-8.45 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.48-7.31 (m, 1H), 7.11-6.89 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.82-4.66 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.01-1.61 (m, 7H), 1.12-0.92 (m, 2H).

【0 4 5 5】

実施例 26

【化 2 2 1】

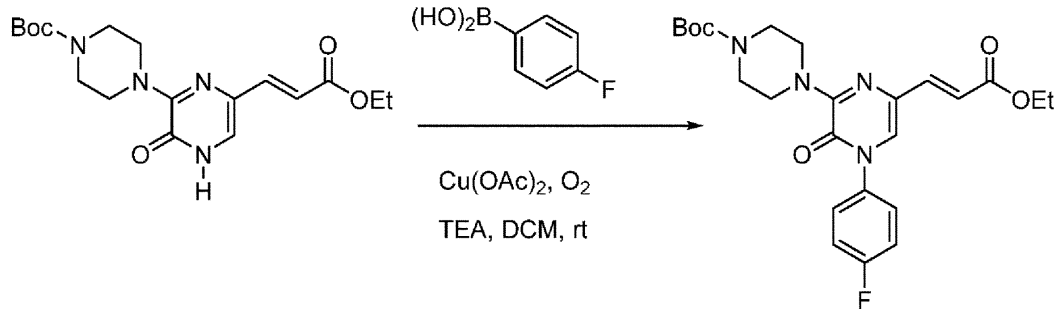


30

1- [4-フルオロフェニル] -5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] -3- (ピペラジン-1-イル) ピラジン-2 (1H) -オン

40

【化 2 2 2】



10

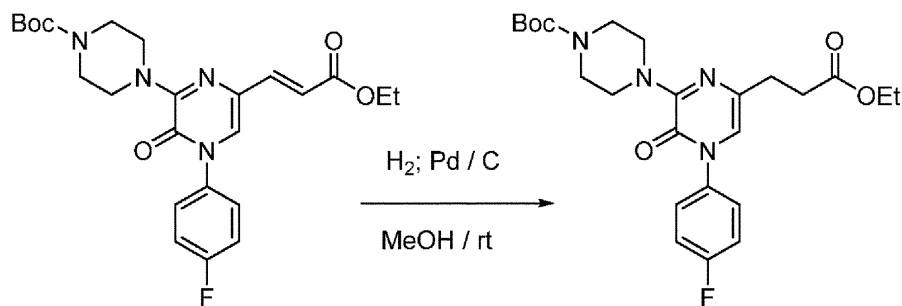
tert-ブチル 4-〔6-〔(E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル〕-4-(4-フルオロフェニル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 8-9 を調製する手順を、中間体 14-2 (2.5 g、6.61 mmol、1.00 当量) 及び (4-フルオロフェニル) ボロン酸 (1.65 g、11.79 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を EtOAc / 石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、1.6 g (51%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 4 5 6】

20

【化 2 2 3】



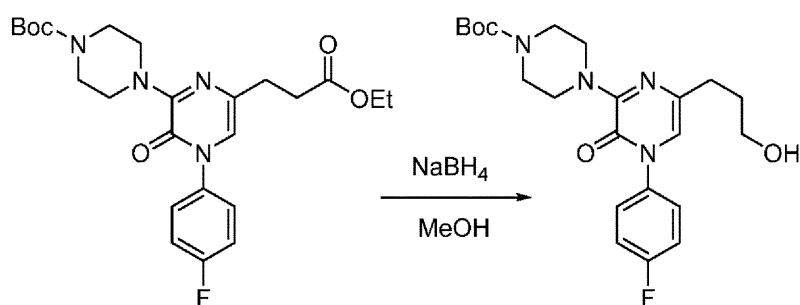
30

tert-ブチル 4-〔6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 26-2)

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.6 g、3.39 mmol、1.00 当量) と共に使用して、1.5 g (93%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 4 5 7】

【化 2 2 4】



40

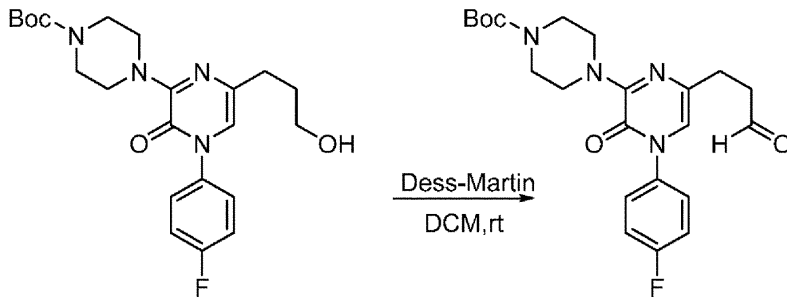
tert-ブチル 4-〔4-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

50

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップの生成物（1.5 g、3.16 mmol、1.00 当量）と共に使用して、1.1 g（80%）の表題の化合物を黄色油として得た。

【0458】

【化225】



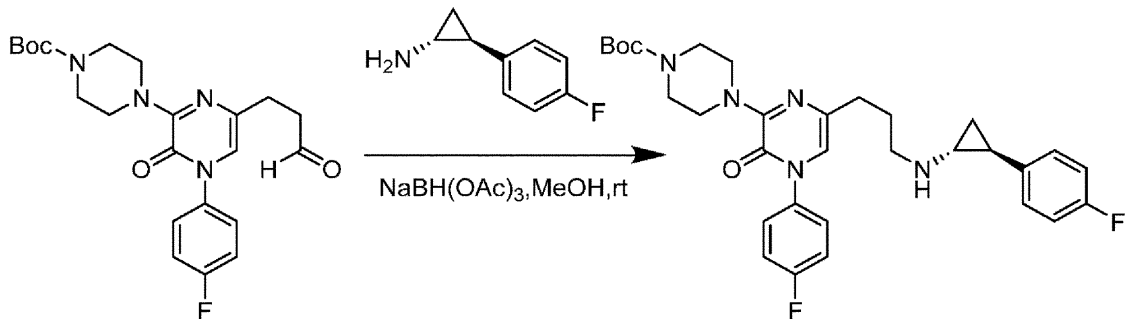
10

tert-ブチル 4-〔4-（4-フルオロフェニル）-3（4H）-オキソ-6-（3-オキソプロピル）-ピラジン-2-イル〕-ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物（600 mg、1.39 mmol、1.00 当量）と共に使用して、400 mg（66.98%）の表題の化合物を黄色油として得た。

【0459】

【化226】



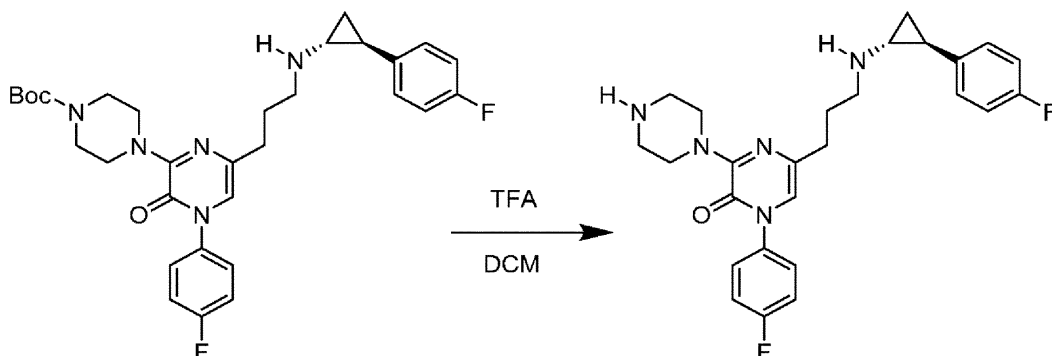
30

tert-ブチル 4-〔4-（4-フルオロフェニル）-6-（3-〔〔（1R, 2S）-2-（4-フルオロフェニル）-シクロプロピル〕アミノ〕プロピル）-3（4H）-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物（400 mg、0.93 mmol）と共に使用して、300 mg（57%）の表題の化合物を黄色油として得、これを更に精製することなく持ち越した。

【0460】

【化227】



40

50

1- [4-フルオロフェニル] -5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) -プロピル] -3- (ピペラジン-1-イル) ピラジン-2 (1H) -オン

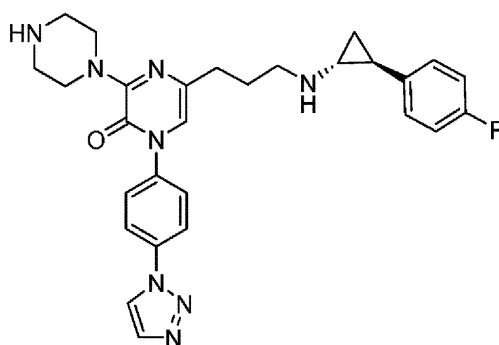
中間体14-7から実施例14を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (300mg、0.53mmol、1.00当量) と共に使用した。粗生成物 (3mL) をクロマトグラフィー手順D (6.5分で15%~60% CH₃CN、R_t: 6.88分) を用いて精製して、113.4mg (46%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 466 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.51-7.41 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.07-7.0 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.10-4.0 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 6H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.11-2.0 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 1H).

【0461】

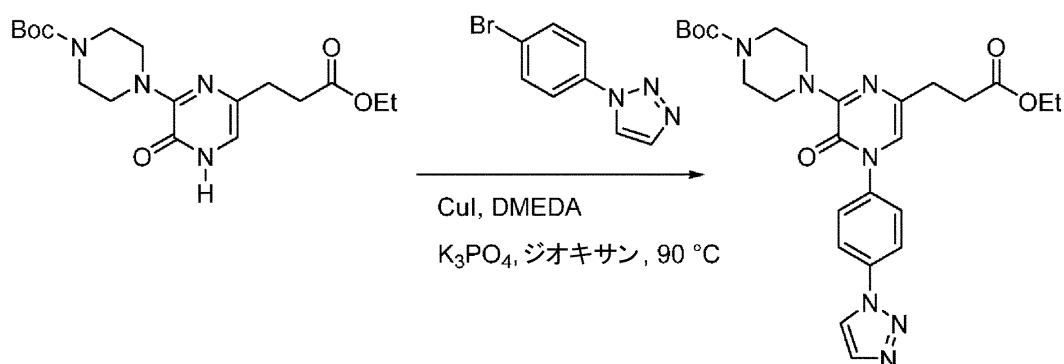
実施例27

【化228】



1- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) -シクロプロピル] アミノ) プロピル] -3- [ピペラジン-1-イル] ピラジン-2 (1H) -オン

【化229】



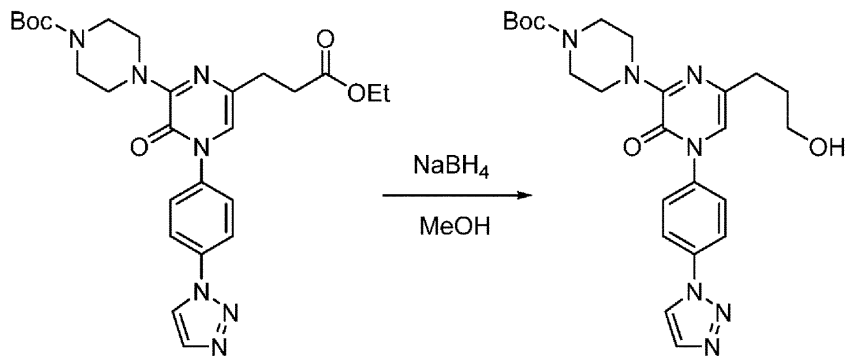
tert-ブチル4- (4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -6- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -3 (4H) -オキソピラジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (中間体27-1)

中間体13-1を調製する手順を、中間体26-2 (1.5g、3.95mmol、1当量) 及び1- (4-ブロモフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール (1.34g、5.92mmol、1.5当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.7g (33.

98%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0462】

【化230】



10

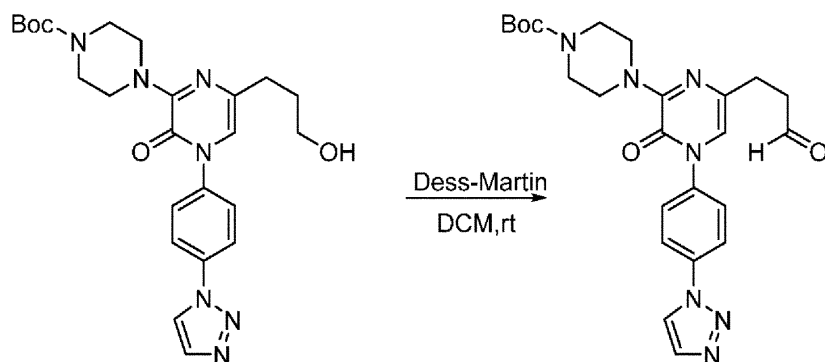
tert-ブチル4-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体1-6を調製する手順を、前のステップからの生成物(0.7g、1.34mmol、1当量)と共に使用して、1時間の反応時間で、400mg(62.21%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

【0463】

【化231】



30

tert-ブチル4-(4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-3(4H)-オキソ-6-(3-オキソプロピル)-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

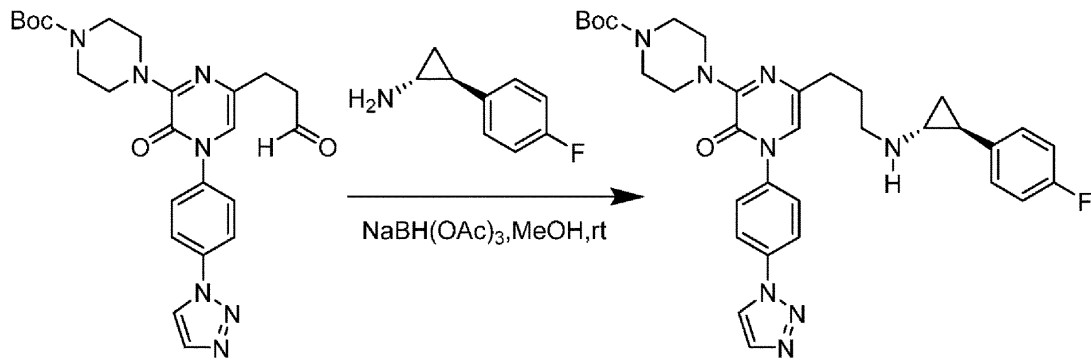
中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(400mg、0.83mmol、1.00当量)と共に使用して、300mg(75.37%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0464】

40

50

【化 2 3 2】



10

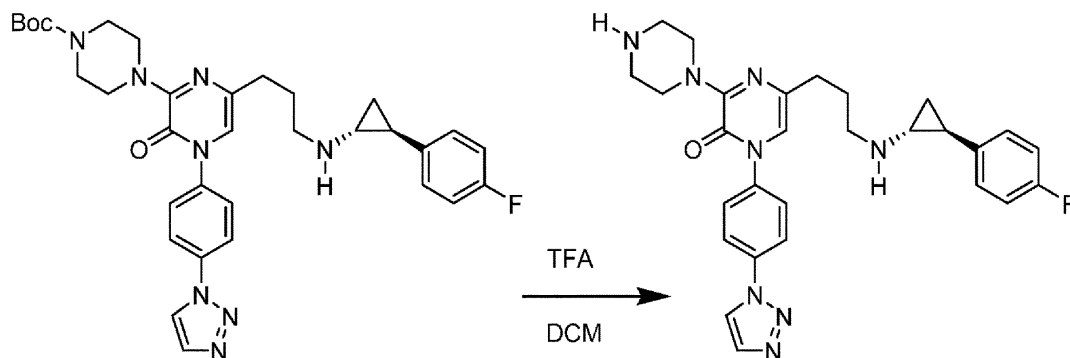
tert-ブチル 4- [4- (4- [1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル) -6- (3- [(1R, 2S)-2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピルアミノ] プロピル) -3 (4H) -オキソピラジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (300 mg、0.63 mmol) と共に使用した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、220 mg (57%) の表題の化合物を白色固体として得た。

20

【0 4 6 5】

【化 2 3 3】



30

1- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -5- [3- [(1R, 2S)-2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] -3- [ピペラジン-1-イル] ピラジン-2 (1H) -オン

中間体 14-7 から実施例 14 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (220 mg、0.41 mmol、1 当量) と共に使用した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 E (27%~60% CH_3CN 、Rt: 10.13 分) を用いて精製して、52 mg (18.44%) の表題の化合物を白色固体として得た。

40

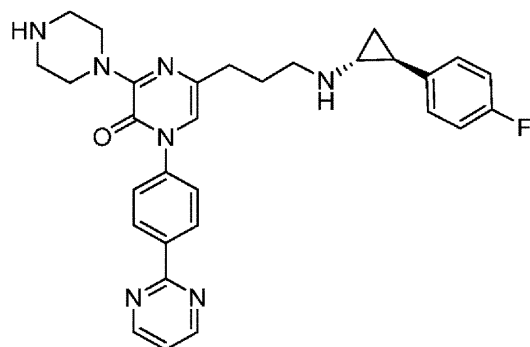
LC-MS: (ES, m/z): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ ppm: 8.59 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08-6.89 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.86-6.83 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.10-0.95 (m, 2H).

【0 4 6 6】

実施例 28

50

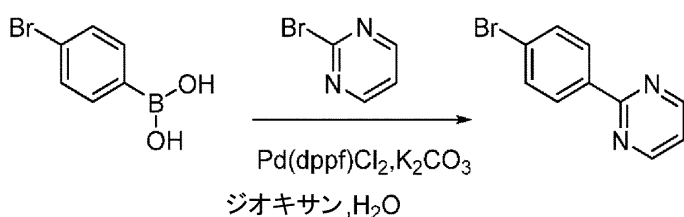
【化 2 3 4】



10

5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [4 (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 3 5】



20

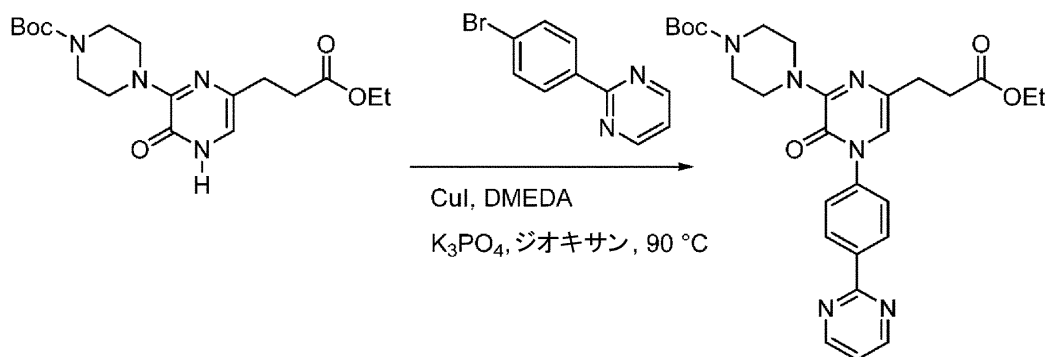
2 - (4 - ブロモフェニル) ピリミジン

4 - ブロモフェニルボロン酸 (5 . 0 g 、 2 5 . 1 2 m m o l 、 1 当量) 、 2 - ブロモピリミジン (5 . 9 2 g 、 3 7 . 6 8 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 K_2CO_3 (1 0 . 4 0 g 、 7 5 . 3 7 m m o l 、 3 当量) 、 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (1 . 8 4 g 、 2 . 5 1 m m o l 、 0 . 1 当量) のジオキサン (4 5 0 m L) / H_2O (1 0 0 m L) 溶液を N_2 下で $90^\circ C$ で一晩攪拌した。残留物を $EtOAc$ / 石油エーテル (6 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2 . 0 g (3 4 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

30

【 0 4 6 7 】

【化 2 3 6】



40

tert - ブチル 4 - (6 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 3 (4 H) - オキソ - 4 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

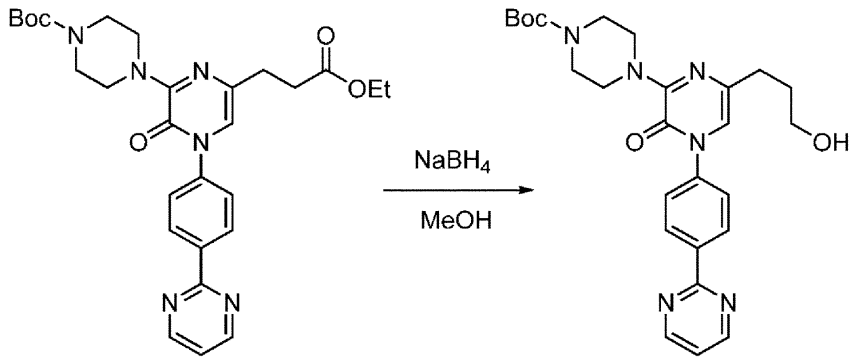
中間体 1 3 - 1 を調製する手順を、中間体 2 7 - 1 (1 . 7 9 g 、 4 . 7 2 m m o l 、 1 . 1 当量) 及び 2 - (4 - ブロモフェニル) ピリミジン (1 . 0 g 、 4 . 2 9 m m o l 、 1 当量) と共に使用した。粗生成物を、 $EtOAc$ / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0 . 6 g (2 7 . 8 7 %) の表題の化合物

50

を黄色固体として得た。

【0468】

【化237】



10

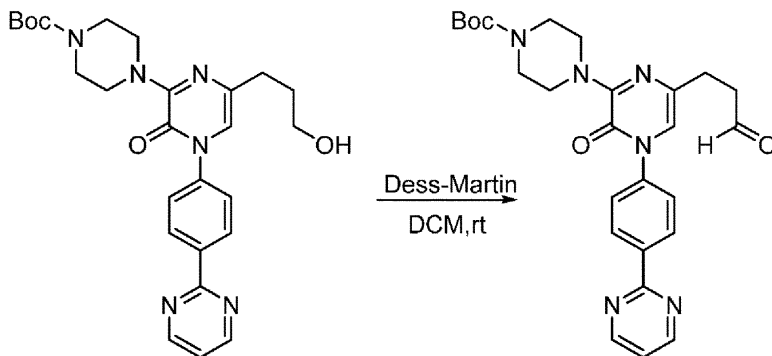
tert-ブチル4-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソ-4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体1-6を調製する手順を、前のステップからの生成物(0.6g、2.74mmol、1当量)と共に使用して、1時間の反応時間で、350mg(39.8%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

【0469】

【化238】



30

tert-ブチル4-(3(4H)-オキソ-6-(3-オキソプロピル)-4-(4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

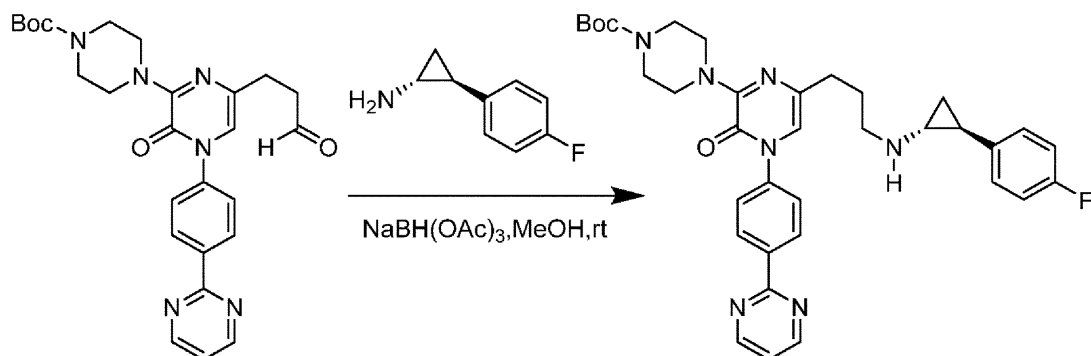
中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(350mg、0.71mmol、1.00当量)と共に使用して、210mg(60%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0470】

40

50

【化 2 3 9】



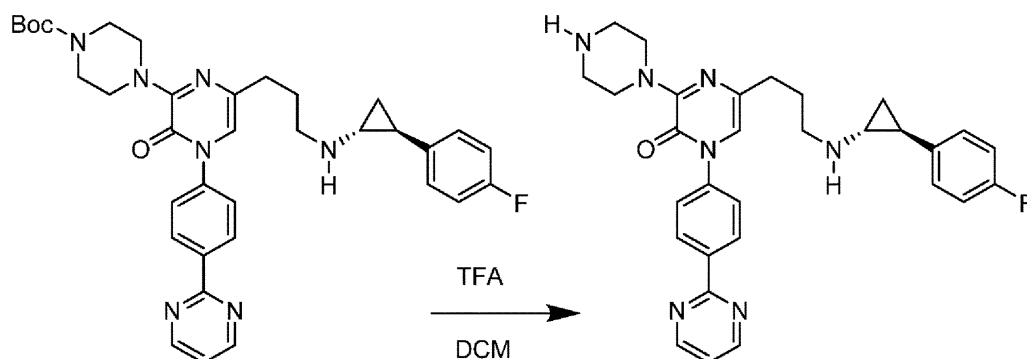
10

tert-ブチル 4-((6-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルアミノ)プロピル)-3(4H)-オキソ-4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (210 mg、0.41 mmol) と共に使用して、190 mg (52%) の表題の化合物を白色固体として得、これを更に精製することなく持ち越した。

【0471】

【化 2 4 0】



20

30

5-[3-([(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[ピペラジン-1-イル]-1-[4(ピリミジン-2-イル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

中間体 14-7 から実施例 14 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (190 mg、0.30 mmol、1 当量) と共に使用した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 D (27%~60% CH₃CN、R_t: 8.3 分) を用いて精製して、23.8 mg (14.96%) の表題の化合物を白色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 526 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.95-8.90 (m, 2H), 8.62-8.56 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 3H), 4.14-4.04 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 4H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H).

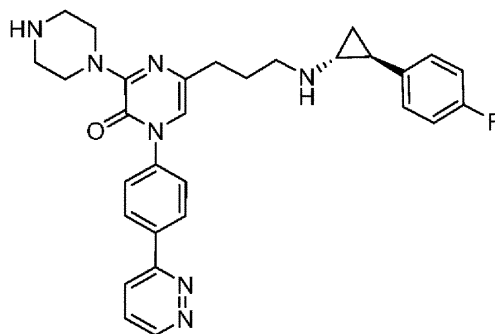
40

【0472】

実施例 2 9

50

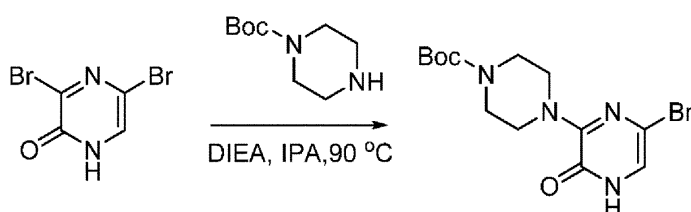
【化 2 4 1】



10

5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [4 (ピリダジン - 3 - イル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 4 2】



20

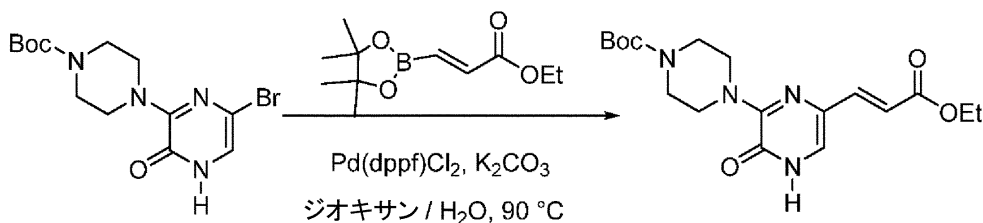
tert-ブチル 4 - (6 - ブロモ - 3 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

中間体 2 - 1 を調製する手順を、3, 5 - ジブロモ - 1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - オン (5 g、19.84 mmol、1.00 当量) 及び tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4.06 g、21.82 mmol、1.1 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (4 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5 g (70 %) の表題の化合物を白色固体として得た。

【 0 4 7 3】

30

【化 2 4 3】



tert-ブチル 4 - [6 - [(E) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 3 (4 H) - オキソピラジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボキシレート

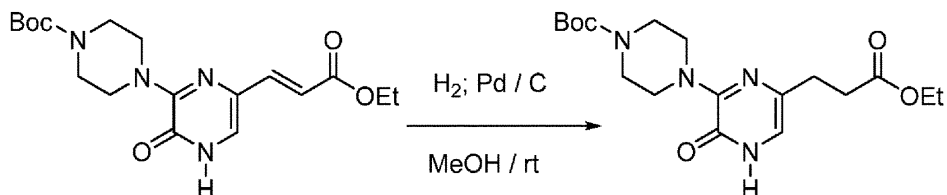
40

中間体 1 - 4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (5.0 g、13.96 mmol、1 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 2) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.20 g (41 %) の表題の化合物を橙色油として得た。

【 0 4 7 4】

50

【化 2 4 4】

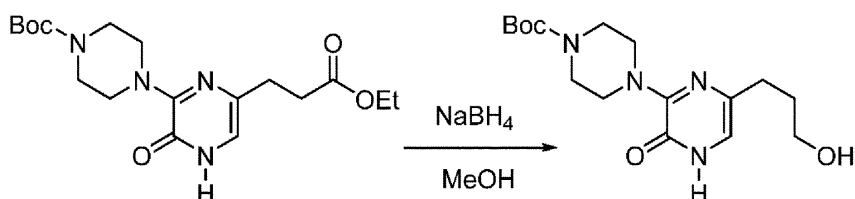


tert-ブチル 4-〔6-〔3-エトキシ-3-オキソプロピル〕-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 1-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2.20 g、5.82 mmol、1.00 当量) と共に使用して、2.1 g (95%) の表題の化合物を橙色油として得た。

【0 4 7 5】

【化 2 4 5】

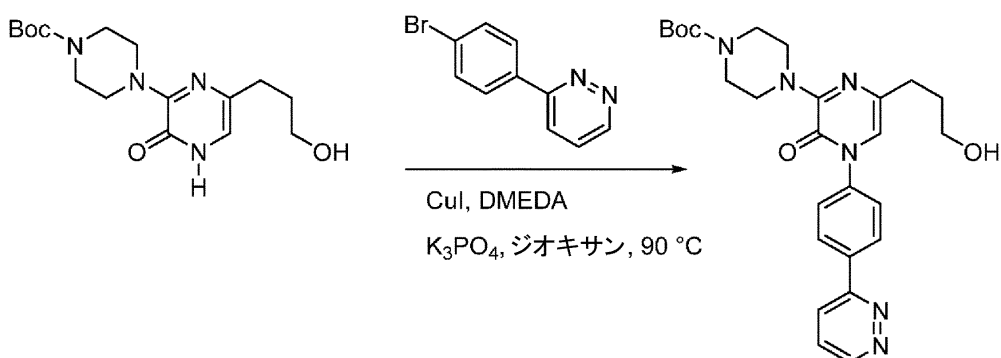


tert-ブチル 4-〔6-〔3-ヒドロキシプロピル〕-3(4H)-オキソピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 1-6 を調製する手順を、前のステップの生成物 (1.5 g、3.94 mmol、1.00 当量) と共に使用して、700 mg (52%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 7 6】

【化 2 4 6】



tert-ブチル 4-〔6-〔3-ヒドロキシプロピル〕-3(4H)-オキソ-4-〔4-〔ピリダジン-3-イル〕フェニル〕-ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 13-1 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (700 mg、2.07 mmol、1.00 当量) 及び 3-(4-ブロモフェニル)ピリダジン (723 mg、3.08 mmol、1.49 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、400 mg (39%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 7 7】

10

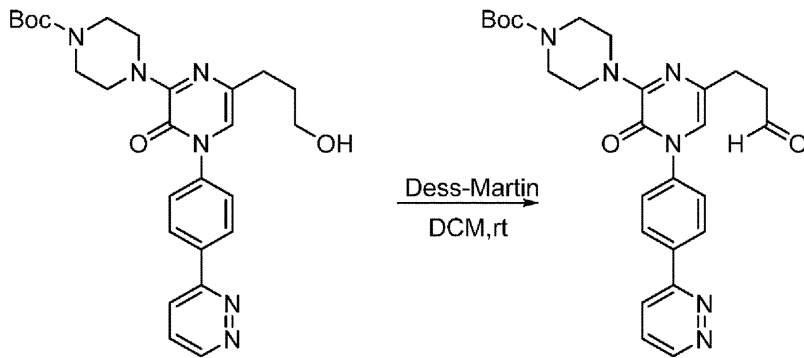
20

30

40

50

【化 2 4 7】



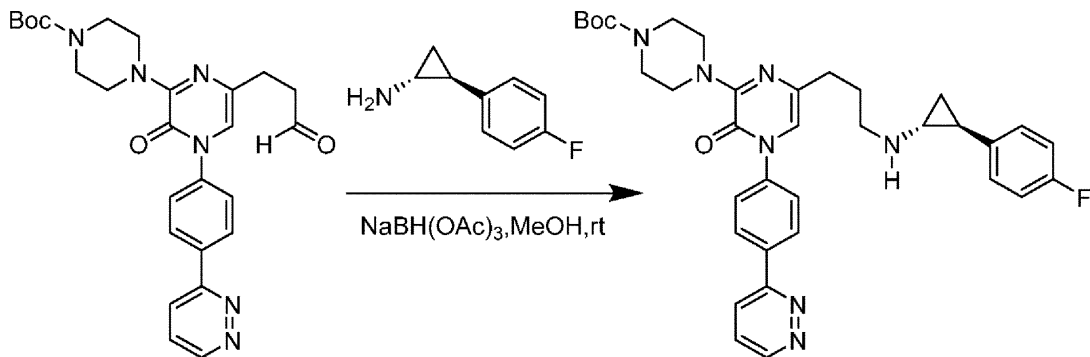
10

tert-ブチル 4-〔3 (4H) -オキソ-6- (3-オキソプロピル) -4-〔4- (ピリダジン-3-イル) フェニル] -ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (400 mg、0.81 mmol、1.00 当量) と共に使用して、350 mg (88%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 7 8】

【化 2 4 8】



20

tert-ブチル 4-〔6- (3-〔〔(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル〕 アミノ〕 プロピル) -3 (4H) -オキソ-4-〔4- (ピリダジン-3-イル) フェニル] -ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (350 mg、0.71 mmol) と共に使用した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:10) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、300 mg (67%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

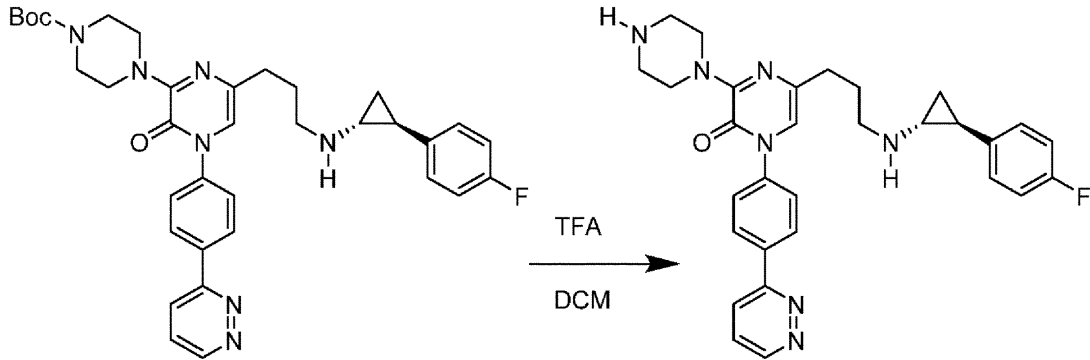
【0 4 7 9】

30

40

50

【化 2 4 9】



10

5 - [3 - ([(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [ピペラジン - 1 - イル] - 1 - [4 (ピリダジン - 3 - イル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 1 4 - 7 から実施例 1 4 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (4 0 0 m g、0 . 6 4 m m o l、1 . 0 0 当量) と共に使用した。粗生成物 (2 m L) を Flash-Prep-HPLC (IntelFlash-1、カラム：シリカゲル、検出器、UV 2 5 4 n m) により精製して、5 7 . 4 m g (1 7 %) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

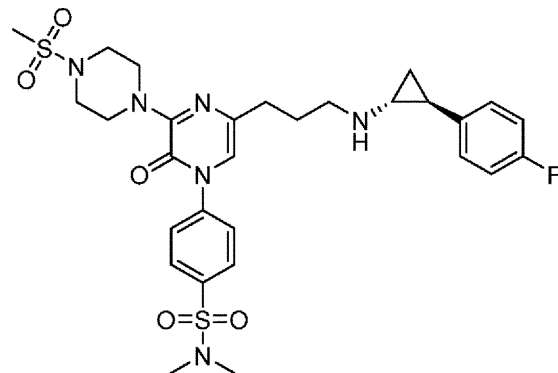
LC-MS: (ES, m/z): 526 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.25-9.22 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 3H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H)

20

【0 4 8 0】

実施例 3 0

【化 2 5 0】

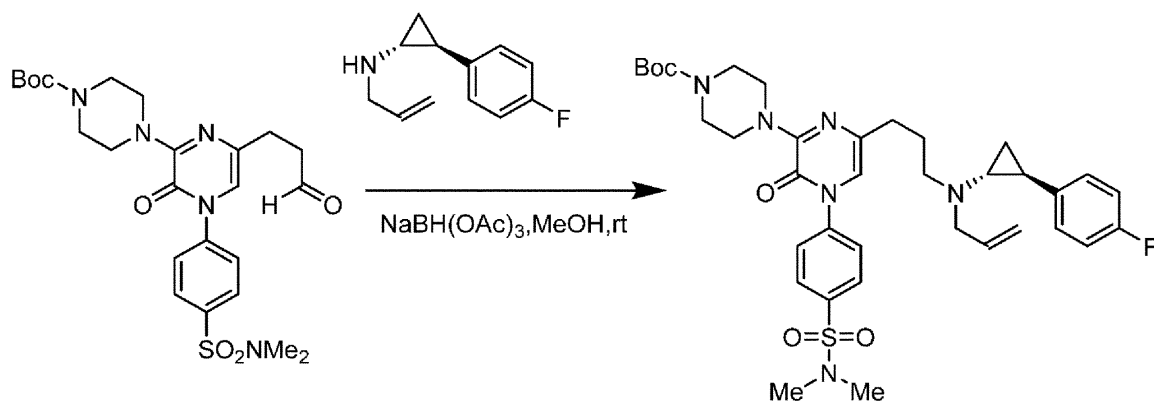


40

4 - [5 - (3 - [[(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - 2 (1 H) - オキソピラジン - 1 - イル] - N, N - ジメチルベンゼン - 1 - スルホンアミド

50

【化 2 5 1】



10

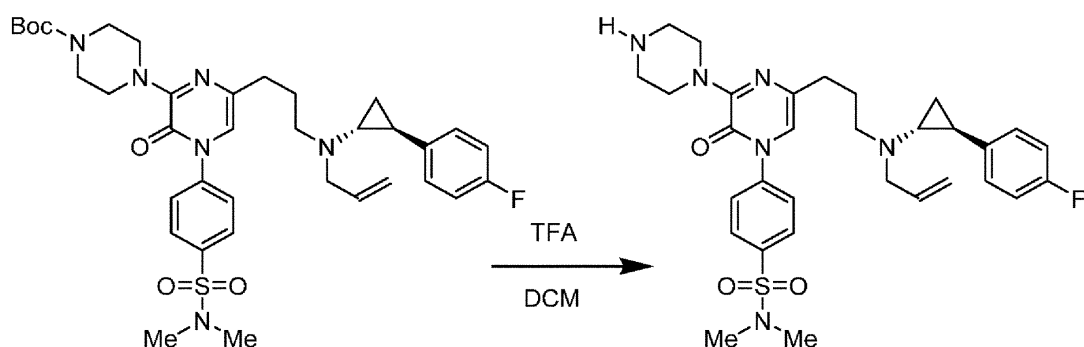
tert-ブチル 4- [4- [4- ((ジメチルアミノ) スルホニル) フェニル] -6- (3- [[(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] (プロパ-2-エン-1-イル) アミノ] プロピル) -3 (4H) -オキソピラジン-2-イル] -ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、中間体 14-6 (760 mg、1.46 mmol、1.00 当量) 及び (1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) -N- (プロパ-2-エン-1-イル) シクロプロパン-1-アミン (560 mg、2.93 mmol、2.00 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.8 g (79%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

20

【0481】

【化 2 5 2】



30

4- [5- (3- [[(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] (プロパ-2-エン-1-イル) アミノ] -プロピル) -2 (1H) -オキソ-3- (ピペラジン-1-イル) -ピラジン-1-イル] -N, N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド

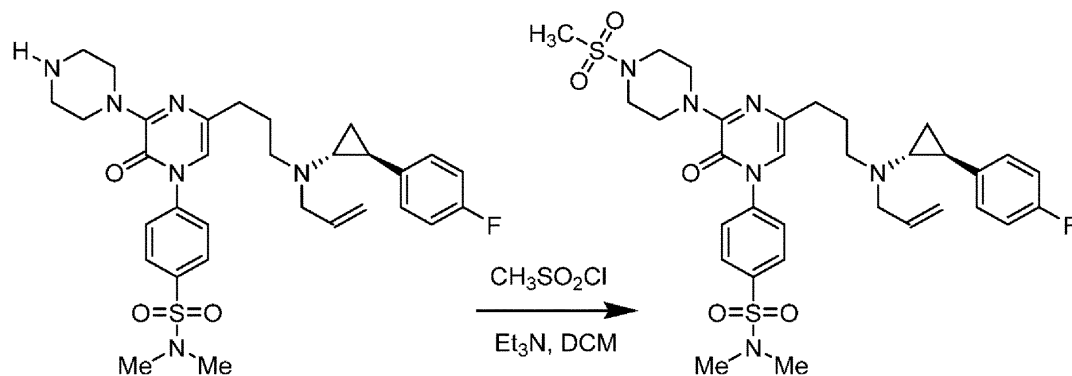
40

中間体 14-7 から実施例 14 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (800 mg、1.15 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH (10:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、560 mg (82%) の表題の化合物を茶色油として得た。

【0482】

50

【化 2 5 3】



10

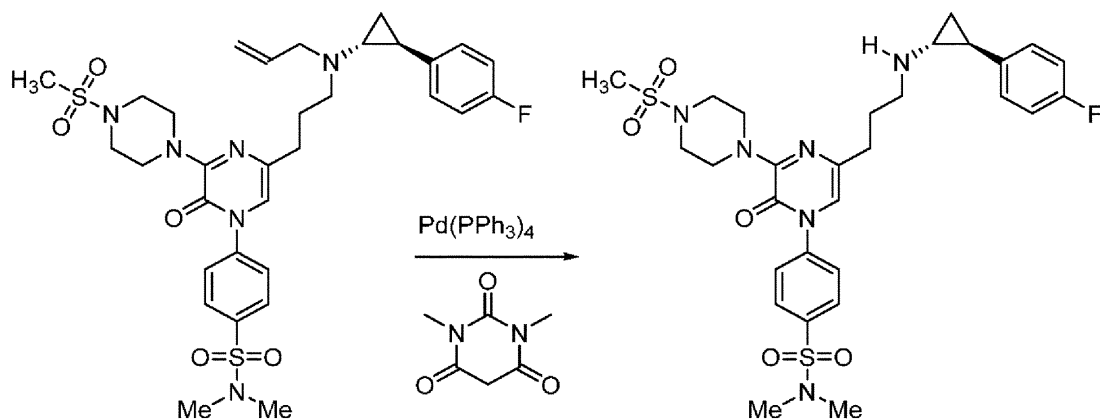
4-〔5-〔3-〔〔(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕 (プロパ-2-エン-1-イル) アミノ〕 プロピル〕-3-(4-メタンスルホニルピペラジ-1-イル)-2(1H)-オキソピラジ-1-イル〕-N, N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド

前のステップからの化合物 (560mg、0.94mmol、1.00当量) 及び Et_3N (286mg、2.83mmol、3.00当量) の CH_2Cl_2 (10mL) 溶液を 0°C で 30 分間撹拌した後、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (161mg、1.41mmol、1.50当量) を加えた。得られた溶液を室温で 60 分間撹拌し、3 x 30mL の CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、 EtOAc / 石油エーテル (1:10) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.5g (79%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

20

【0 4 8 3】

【化 2 5 4】



30

4-〔5-〔3-〔〔(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル〕 アミノ〕 プロピル〕-3-(4-メタンスルホニルピペラジ-1-イル)-2(1H)-オキソピラジ-1-イル〕-N, N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド

40

前のステップからの生成物 (500mg、0.74mmol、1.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (172mg、0.15mmol、0.20当量)、及び 1, 3-ジメチル-1, 3-ジアジナン-2, 4, 6-トリオン (348mg、2.23mmol、3.00当量) の THF (15mL) 溶液を N_2 下で 50°C で 2 時間撹拌した。粗生成物を、最初に CH_2Cl_2 / MeOH (50:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー、次いでクロマトグラフィー手順 E (28%~80% CH_3CN 、 R_t : 7.75分) で精製して、182mg (39%) の表題の化合物を白色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 633 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300MHz, メタノール- d_4) δ ppm: 7.96-7.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.7

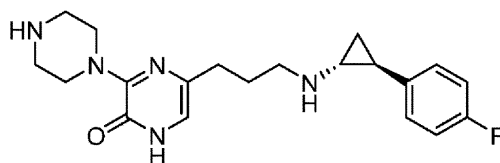
50

1 - 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.84 (m, 5H), 3.85 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.85 - 2.65 (m, 11H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.10 - 0.88 (m, 2H).

【0484】

実施例 31

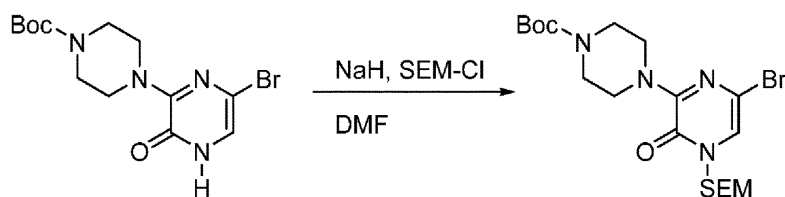
【化255】



10

5 - [3 - ([(1R, 2S) - 2 - (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [ピペラジン-1-イル] ピラジン 2 (1H) - オン

【化256】



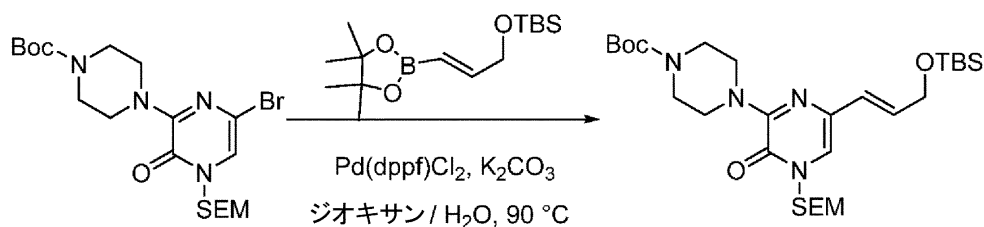
20

tert-ブチル 4 - (6 - ブロモ - 3 (4H) - オキソ - 4 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - ピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート
中間体 2 - 2 を調製する手順を、中間体 14 - 1 (10 g、27.84 mmol、1.00 当量) 及び [2 - (クロロメトキシ) - エチル] トリメチルシラン (6.8 g、40.79 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 30) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、10.5 g (77%) の表題の化合物を灰白色油として得た。

30

【0485】

【化257】



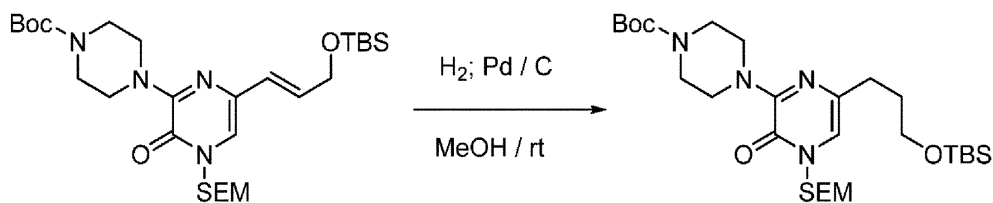
40

tert-ブチル 4 - [6 - [(1E) - 3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパー - 1 - エン - 1 - イル] - 3 (4H) - オキソ - 4 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート
中間体 3 - 3 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (4 g、8.17 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 50) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.5 g (32%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0486】

50

【化 2 5 8】



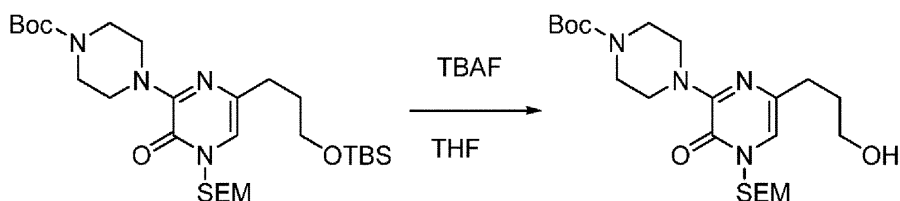
tert-ブチル 4-〔6-〔3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕プロピル〕-3(4H)-オキソ-4-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

10

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.5 g、2.58 mmol、1.00 当量) と共に使用して、1.0 g (66%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 4 8 7】

【化 2 5 9】



20

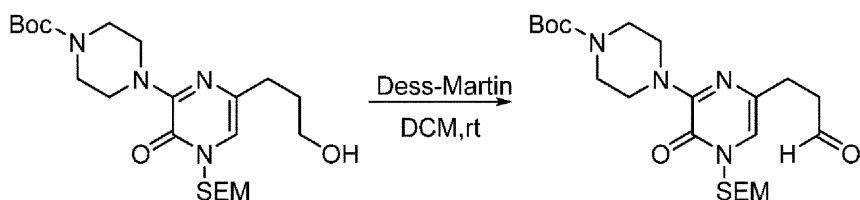
tert-ブチル 4-〔6-(3-ヒドロキシプロピル)-3(4H)-オキソ-4-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕-メチル〕-ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 22-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g、1.72 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.6 g (75%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 4 8 8】

30

【化 2 6 0】



tert-ブチル 4-〔3(4H)-オキソ-6-(3-オキソプロピル)-4-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-ピラジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

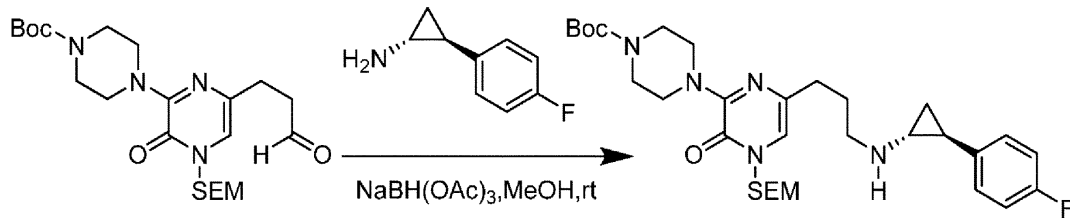
40

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (600 mg、1.28 mmol、1.00 当量) と共に使用して、0.3 g (50%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 4 8 9】

50

【化 2 6 1】



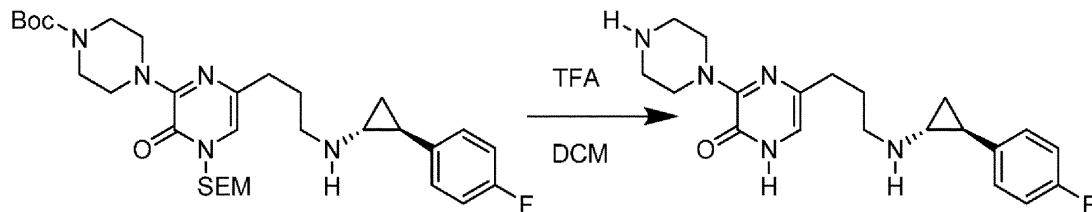
tert-ブチル 4- [6- (3- [[(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) -3 (4H) -オキソ-4- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -ピラジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート

10

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (300 mg、0.64 mmol) と共に使用して、0.2 g (52%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。生成物を更に精製することなく持ち越した。

【0490】

【化 2 6 2】



20

5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] -3- [ピペラジン-1-イル] ピラジン 2 (1H) -オン

中間体 14-7 から実施例 14 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (200 mg、0.17 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 B (8 分で 30.0% ~ 50.0% CH₃CN) を用いて精製して、114.6 mg (45%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

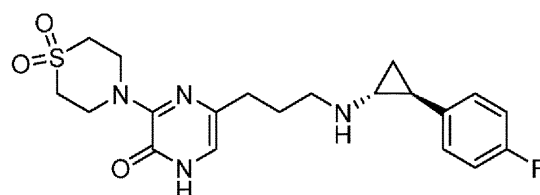
LC-MS: (ES, m/z): 372 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.23-7.07 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.82-6.69 (s, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.99-2.81 (m, 1H), 2.66-2.31 (m, 3H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 1H).

30

【0491】

実施例 32

【化 2 6 3】

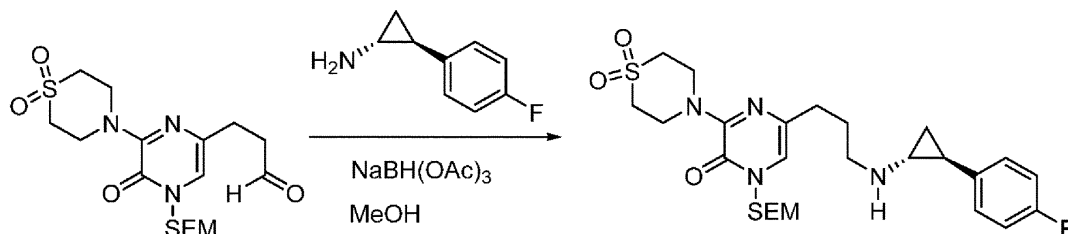


40

3- [1, 1-ジオキソドチオモルホリノ] -5- [3- ([(1R, 2S) -2- (4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] ピラジン-2 (1H) -オン

50

【化 2 6 4】

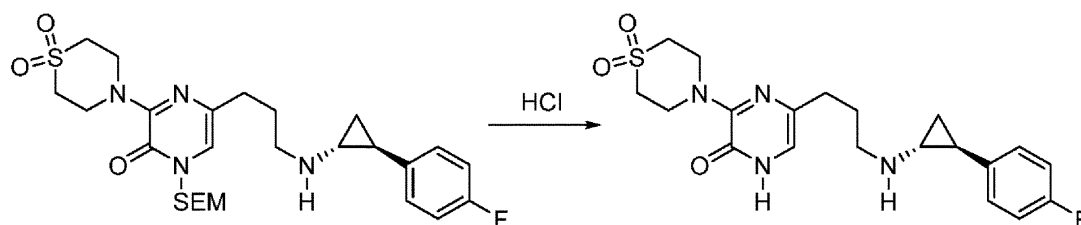


5 - (3 - [[(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ] プロピル) - 3 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリン 4 イル) - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - ピラジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、中間体 8 - 6 (150 mg、0.36 mmol、1 当量) 及び (1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - シクロプロパン - 1 - アミン (109 mg、0.72 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (3 : 2) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、140 mg (70.46%) の表題の化合物を橙色油として得た。

【0 4 9 2】

【化 2 6 5】



3 - [1, 1 - ジオキソチオモルホリノ] - 5 - [3 - ([(1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - シクロプロピル] アミノ) プロピル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 2 - 7 から実施例 2 を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物 (140 mg、0.25 mmol、1 当量) と共に使用した。粗生成物 (5 mL) をクロマトグラフィー手順 C (8 分で 20.0% ~ 50.0% CH₃CN) を用いて精製して、61 mg (28%) の表題の化合物を白色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 421 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 4H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.06 - 0.92 (m, 2H).

【0 4 9 3】

実施例 3 3

10

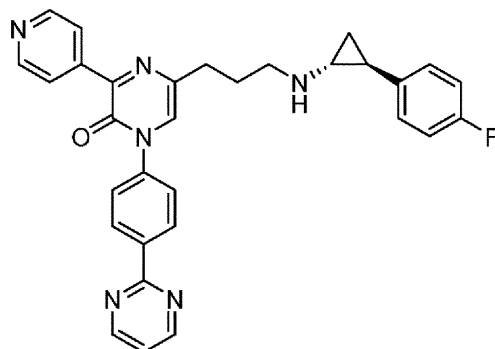
20

30

40

50

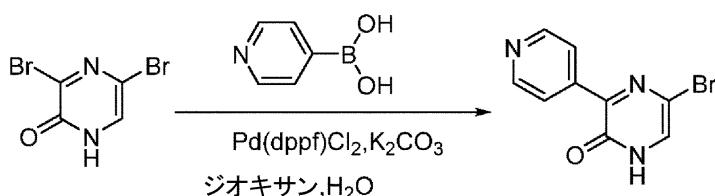
【化 2 6 6】



10

5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - [4 (ピリミジン - 2 - イル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 6 7】



20

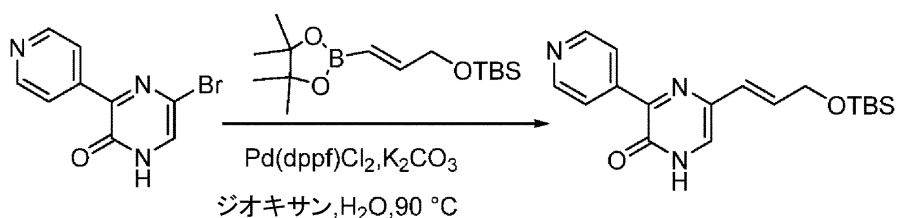
5 - ブロモ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン (中間体 3 3 - 1)

3, 5 - ジブロモ - 1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - オン (20 g、0.08 mmol、1 当量)、(ピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (10.7 g、0.09 mmol、1.1 1 当量)、 K_2CO_3 (32.7 g、0.24 mmol、3 当量)、及び $Pd(dppf)Cl_2$ (11.5 g、0.02 mmol、0.2 当量) のジオキサン (200 mL) 及び H_2O (50 mL) 溶液を N_2 下で $100^\circ C$ で 16 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、 $CH_2Cl_2/MeOH$ (10 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4 g (20%) の表題の化合物を黄色油として得た。

30

【0 4 9 4】

【化 2 6 8】



40

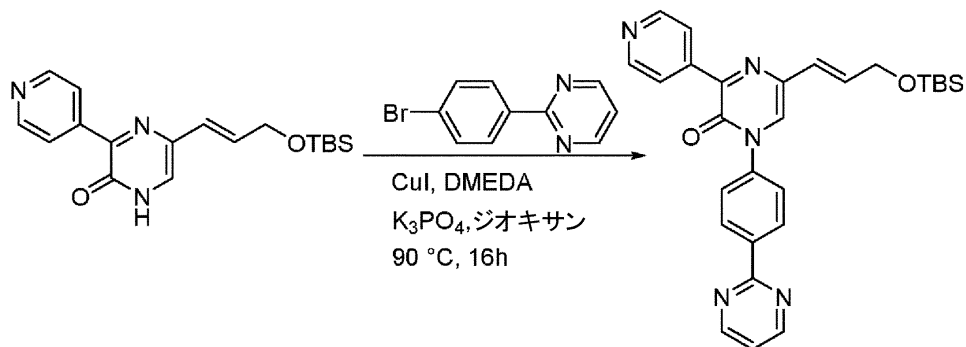
(E) - 5 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン (中間体 3 3 - 2)

中間体 3 - 3 を調製する手順を、中間体 3 3 - 1 (4 g、15.87 mmol) と共に使用した。粗生成物を $CH_2Cl_2/MeOH$ (10 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.5 g (28%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 4 9 5】

50

【化 2 6 9】



10

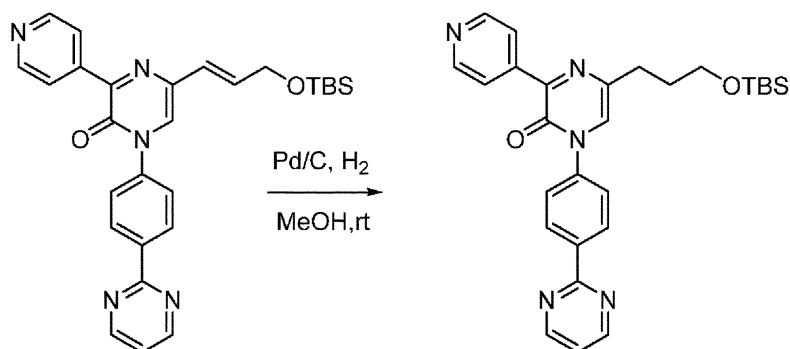
(E)-5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-1-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)pyrazin-2(1H)-one (中間体 33-3)

中間体 13-1 を調製する手順を、中間体 33-2 (1.5 g、4.37 mmol、1 当量) 及び 2-(4-ブロモフェニル)ピリミジン (1.23 g、5.24 mmol、1.200 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、800 mg (37%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

【0496】

【化 2 7 0】



30

5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)pyrazin-2(1H)-one (中間体 33-4)

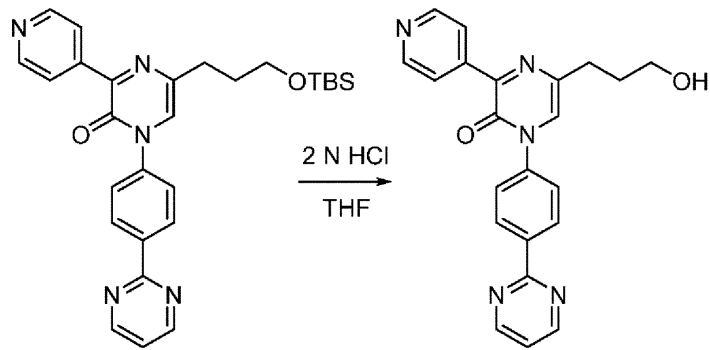
中間体 33-3 (600 mg、1.15 mmol、1 当量) の MeOH (20 mL) 溶液を、Pd/C (59.7 mg、0.56 mmol、0.49 当量) 上で H₂ 雰囲気下で 60 分間、室温で攪拌した。生成物を濾過し、濾液を濃縮して、400 mg (70%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

40

【0497】

50

【化 2 7 1】



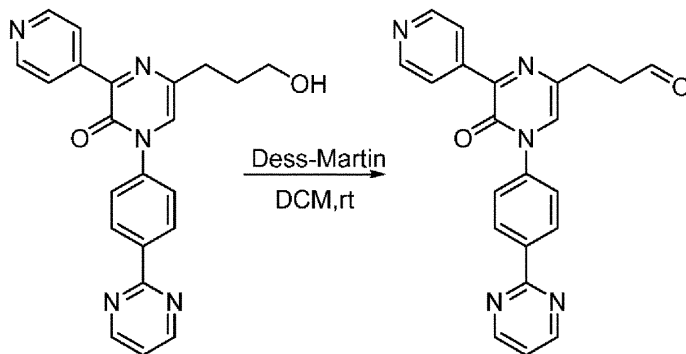
10

5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(ピリジン-4-イル)-1-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(中間体33-5)

中間体33-4(400mg、0.18mmol)、HCl(2N、4mL)及びTHF(8mL)の溶液を室温で60分間攪拌した。pHをNa₂CO₃で7に調整した。得られた溶液を3×30mLのCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、210mg(88%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0498】

【化 2 7 2】



20

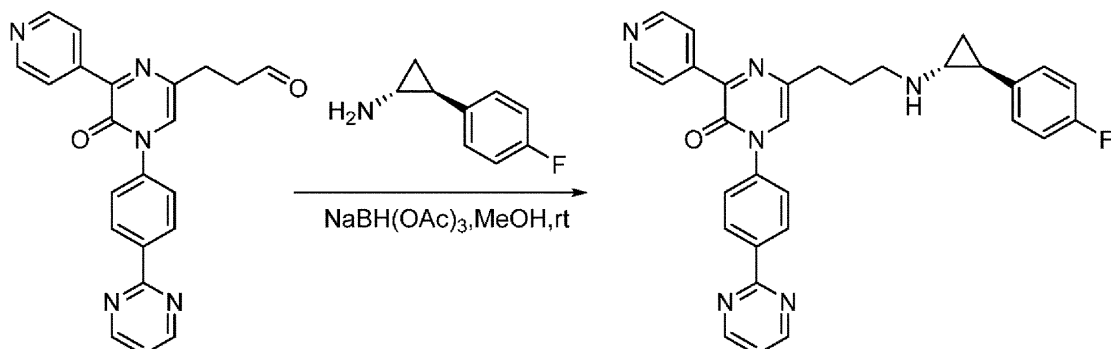
30

3-(5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-4-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

中間体1-7を調製する手順を、中間体33-5(210mg、0.54mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(346.6mg、0.82mmol、1.5当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、140mg(67%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0499】

【化 2 7 3】



40

50

5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-[4(ピリミジン-2-イル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

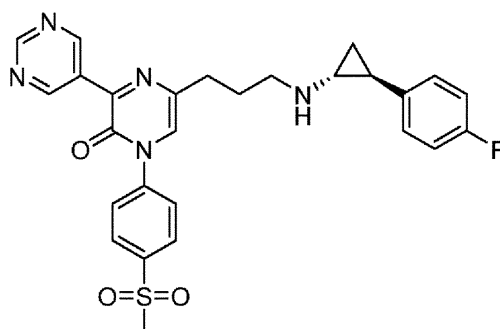
実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(140mg、0.37mmol、1当量)及び(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(99.4mg、0.66mmol、1.8当量)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順E(7分で42%~45% CH₃CN)を用いて精製して、49.2mg(25.98%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 519 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 8.92-8.90 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.75-8.64 (m, 5H), 8.77-8.33 (m, 2H), 7.74-7.61 (t, J=8.7Hz, 3H), 7.49-7.34 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.11-6.68 (m, 4H), 2.90-2.81 (t, J=7.35Hz, 2H), 2.81-2.71 (t, J=7.35Hz, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 3H), 1.16-0.94 (m, 2H).

【0500】

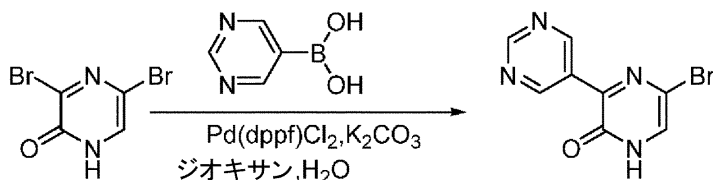
実施例34

【化274】



5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(ピリミジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン

【化275】



5-ブロモ-3-(ピリミジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン(中間体34-1)

3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(20g、78.78mmol、1当量)、K₂CO₃(32.7g、236.60mmol、3.003当量)、(ピリミジン-5-イル)ボロン酸(14.6g、117.83mmol、1.496当量)、及びPd(dppf)Cl₂(5.8g、7.93mmol、0.101当量)のジオキサン(200mL)及びH₂O(20mL)溶液を90℃で2時間攪拌した後、濃縮して、8g(40%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0501】

10

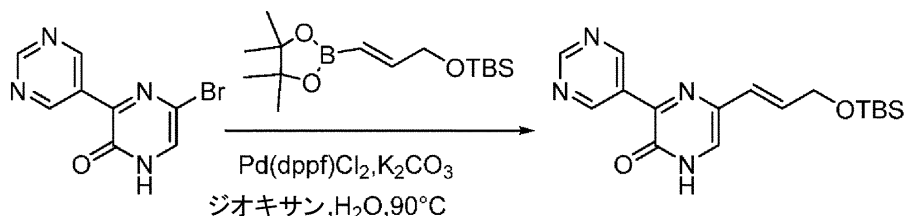
20

30

40

50

【化 2 7 6】

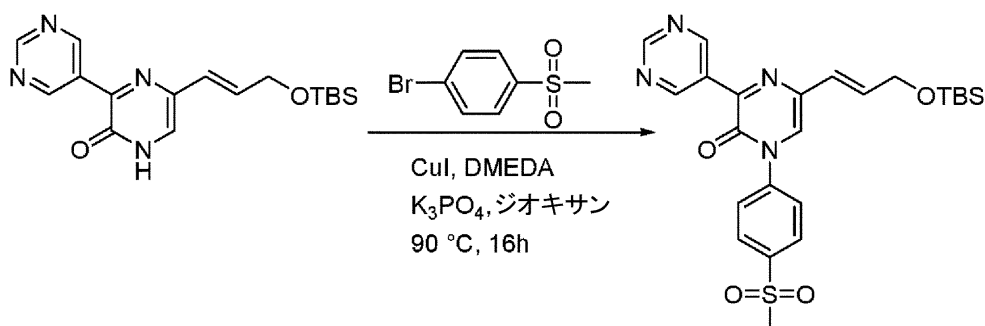


(E)-5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrazin-3(1H)-one (中間体 34-2)

中間体 3-3 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (4.5 g、17.78 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (4:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3.8 g (61.99%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0502】

【化 2 7 7】

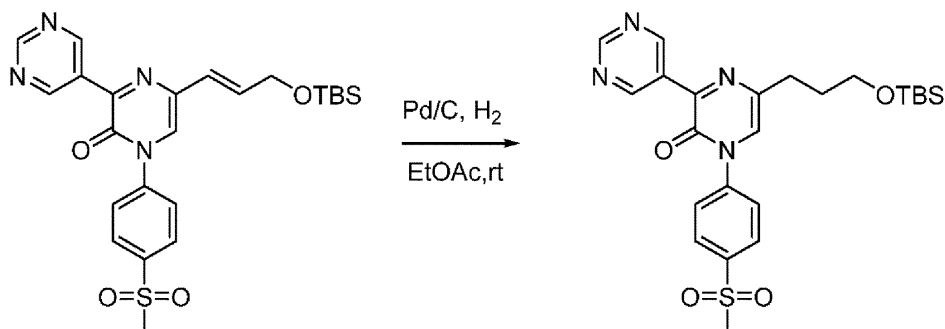


(E)-5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-1-yl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazin-3(1H)-one

前のステップからの生成物 (3.8 g、11.03 mmol、1 当量)、1-ブロモ-4-メタンスルホニルベンゼン (3.9 g、16.55 mmol、1.5 当量)、CuI (2.1 g、11.03 mmol、1 当量)、DMEDA (1.9 g、22.06 mmol、2 当量)、及び K₃PO₄ (7.0 g、33.09 mmol、3 当量) のジオキサン (50 mL) 溶液を 90 °C で 16 時間攪拌した後、濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (1:10) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。第 2 のバッチを同じ反応及び精製状態に供して、総収量 800 mg (7.3%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0503】

【化 2 7 8】



10

20

30

40

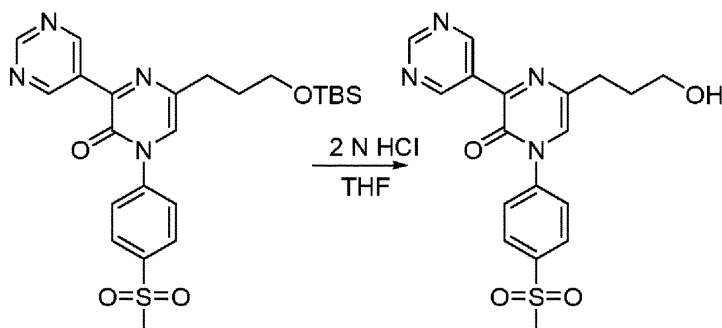
50

5-(3-(tert-butyl(dimethylsilyl)oxy)propyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-2(1H)-オン

中間体3-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(800mg、0.40mol、1当量)と共に使用して、600mg(79.6%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0504】

【化279】



10

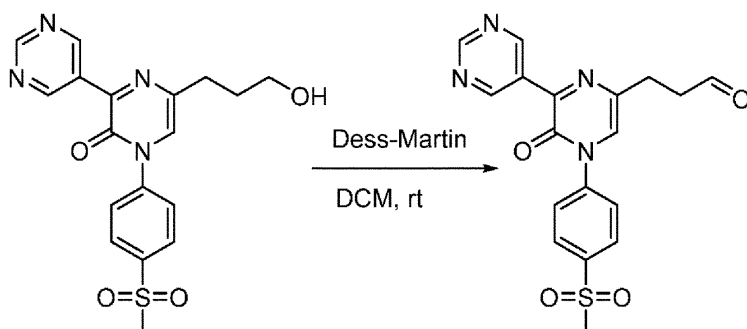
5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(ピリミジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン

20

中間体33-5を調製する手順を、前のステップからの生成物(600mg)と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(1:10)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、300mg(64.7%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0505】

【化280】



30

3-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5-オキソ-6-(ピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

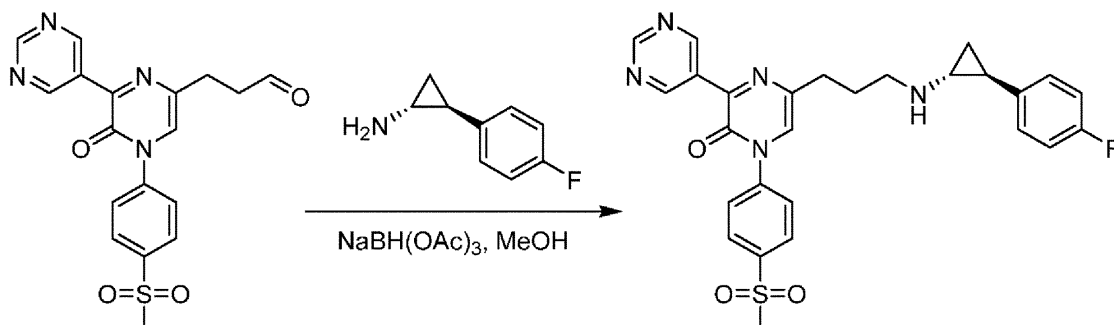
中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(300mg、0.77mol、1当量)及びDess-Martin試薬(394.4mg、0.93mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(1:10)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200mg(67.45%)の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

40

【0506】

50

【化 281】



10

5-[3-([(1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] -1-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -3-(ピリミジン-5-イル) ピラジン-2(1H)-オン

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (200 mg、0.52 mmol、1 当量) 及び (1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1-アミン (118.0 mg、0.78 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 F (7 分で 18% ~ 28% CH₃CN) を用いて精製して、20.9 mg (7.7%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 520 [M+H]⁺

20

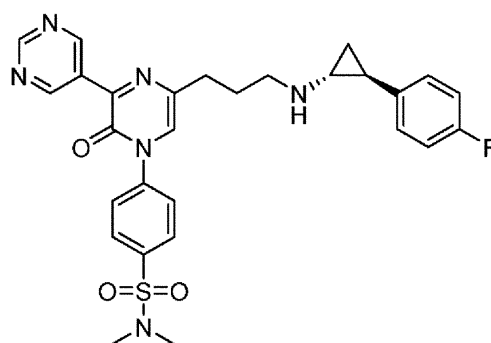
¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 9.67 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.19-8.16 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.84-7.81 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H).

【0507】

実施例 35

【化 282】

30

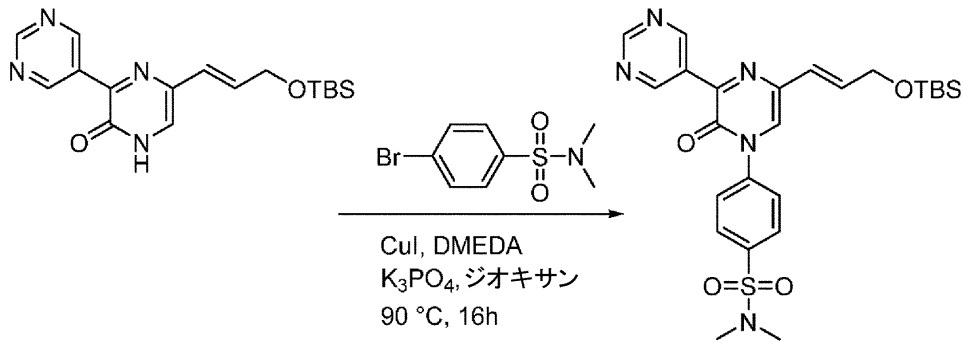


40

4-[5-(3-([(1R, 2S) -2-[4-フルオロフェニル] シクロプロピル) アミノ] プロピル) -2-オキソ-3-(ピリミジン-5-イル) ピラジン-1(2H)-イル] -N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

50

【化 2 8 3】



10

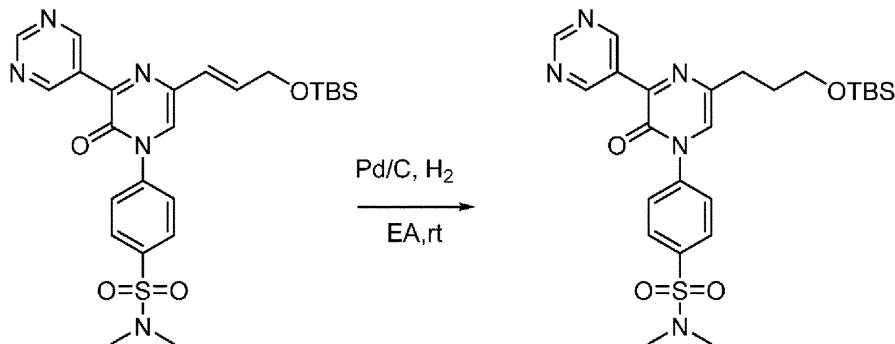
(E)-4-(5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-1(2H)-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

中間体 13-1 を調製する手順を、中間体 34-2 (2.6 g、7.55 mmol、1 当量) 及び 4-ブromo-N,N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド (3.0 g、11.32 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (2:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、550 mg (10.13%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0508】

20

【化 2 8 4】



30

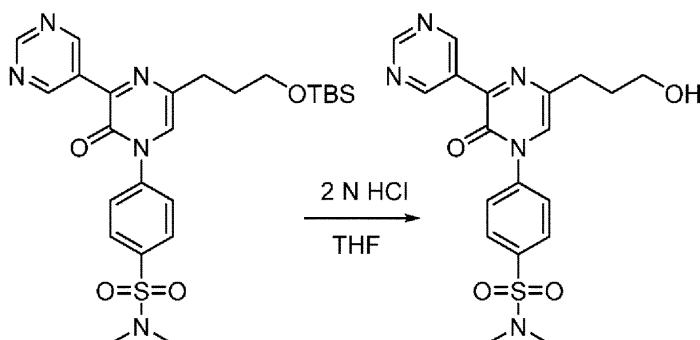
4-(5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-1(2H)-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (550 mg、1.04 mmol、1 当量) と共に使用して、420 mg (76.07%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0509】

【化 2 8 5】

40



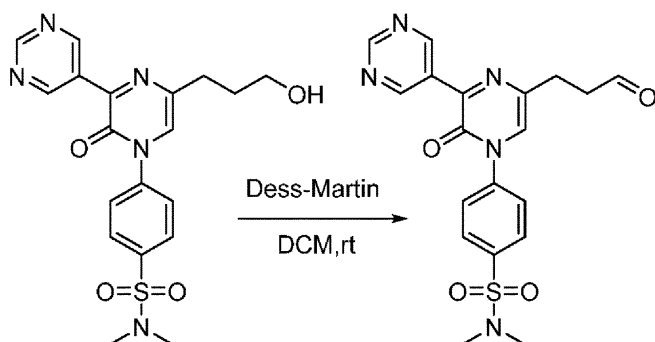
50

4-((5-(3-(3-hydroxypropyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-1(2H)-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

中間体33-5を調製する手順を、前のステップからの生成物(420mg、0.79mmol、1当量)と共に使用して、180mg(55%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0510】

【化286】



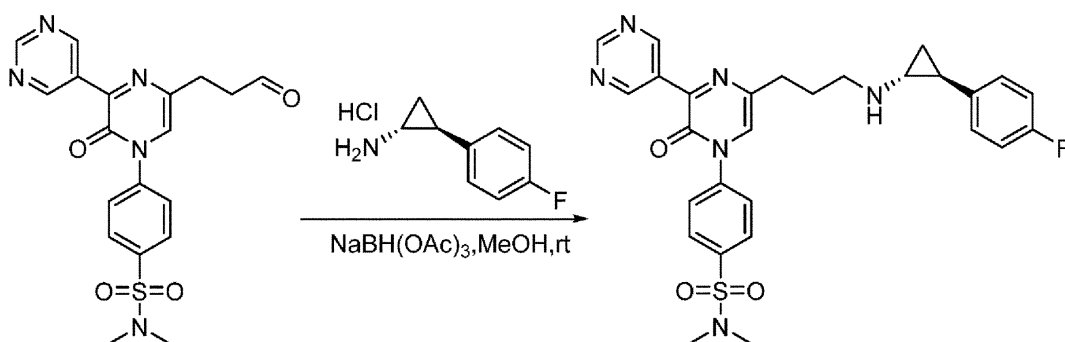
10

N,N-dimethyl-4-((2-oxo-5-(3-oxopropyl)-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-1(2H)-yl)benzenesulfonamide

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(180mg、0.43mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(220.5mg、0.52mmol、1.20当量)と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(40:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、120mg(67%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0511】

【化287】



30

4-((5-(3-((1R,2S)-2-((4-fluorophenyl)cyclopropyl)propan-1-ylamino)propyl)-2-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-1(2H)-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(120mg、0.29mmol、1当量)及び(1R,2S)-2-((4-fluorophenyl)cyclopropyl)propan-1-amine(52.9mg、0.35mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順A(15%~45% CH₃CN)を用いて精製して、13.3mg(5.57%)の表題の化合物を無色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 549 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 9.67 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.19-8.16 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.84-7.81 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.

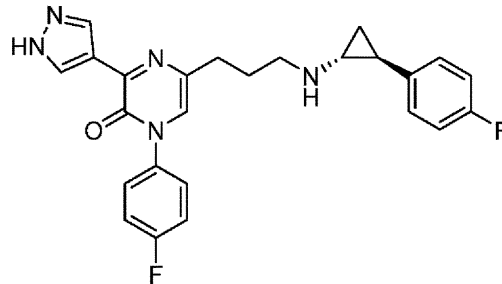
50

1.7–2.98 (m, 1H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.49–2.44 (m, 1H), 2.24–2.19 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 2H).

【0512】

実施例 36

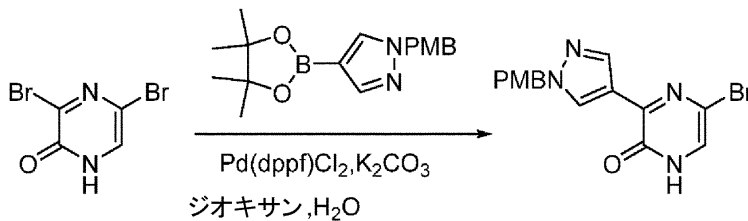
【化288】



10

1-[4-フルオロフェニル]-5-[3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ]プロピル-3-[1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2(1H)-オン

【化289】



20

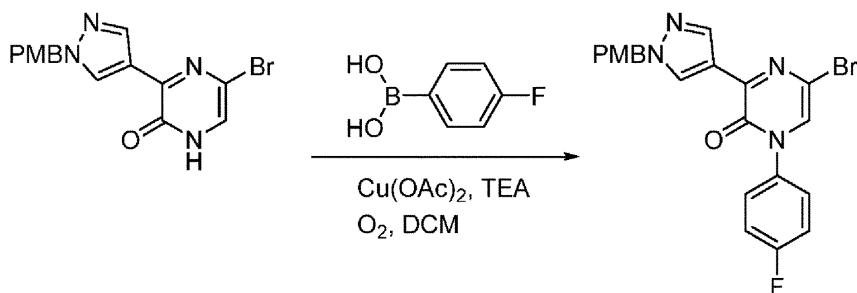
5-ブromo-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

3,5-ジブromo-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (4.8 g、19.10 mmol、1当量)、1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (6 g、19.10 mmol、1当量)、K₂CO₃ (7.9 g、57.29 mmol、3当量)、及び Pd(dppf)Cl₂ (1.4 g、1.91 mmol、0.1当量) のジオキサン (100 mL) 及び H₂O (10 mL) 溶液を、N₂ 下で 90℃ で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (30:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.4 g (34.8%) の表題の化合物を黄色油として得た。

30

【0513】

【化290】



40

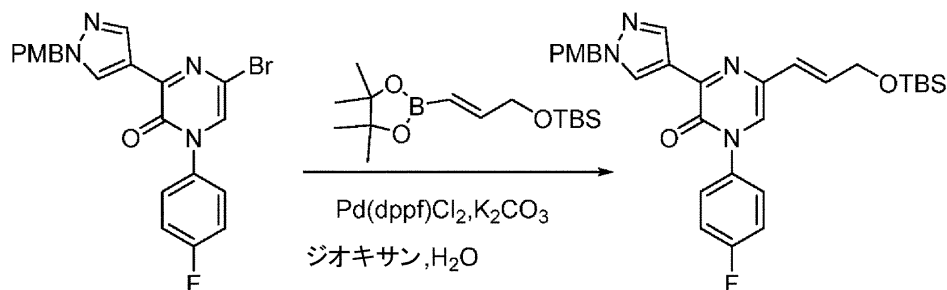
5-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

50

前のステップからの生成物（2.4 g、6.64 mmol、1当量）、（4-フルオロフェニル）ボロン酸（1.9 g、13.29 mmol、2.00当量）、TEA（1.3 g、13.29 mmol、2当量）、及びCu(OAc)₂（1.8 g、9.97 mmol、1.5当量）のCH₂Cl₂（50 mL）溶液を、室温で16時間攪拌した後、真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH（50：1）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.4 g（46.3%）の表題の化合物を黄色油として得た。

【0514】

【化291】



10

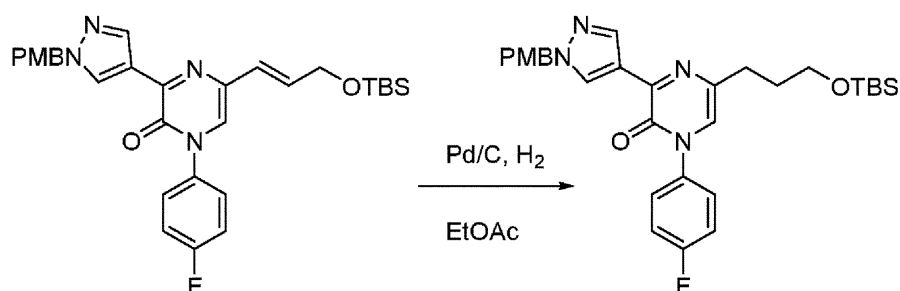
(E)-5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

20

中間体3-3を調製する手順を、前のステップからの生成物（1.3 g、2.86 mmol）と共に使用した。粗生成物をCH₂Cl₂/MeOH（20：1）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 g（64%）の表題の化合物を黄色油として得た。

【0515】

【化292】



30

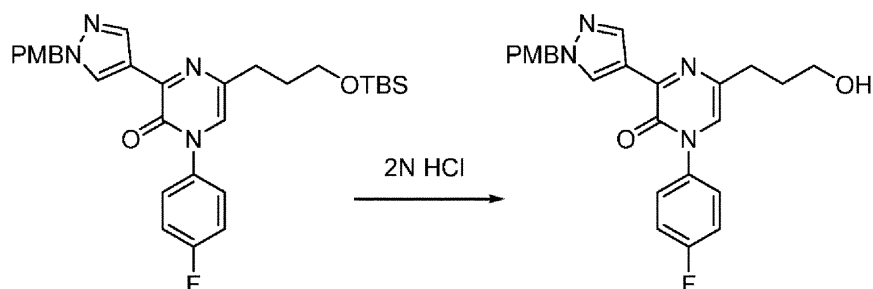
5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-4を調製する手順を、前のステップからの生成物（1 g、1.83 mmol、1当量）と共に使用して、900 mg（90%）の表題の化合物を黄色油として得た。

40

【0516】

【化293】



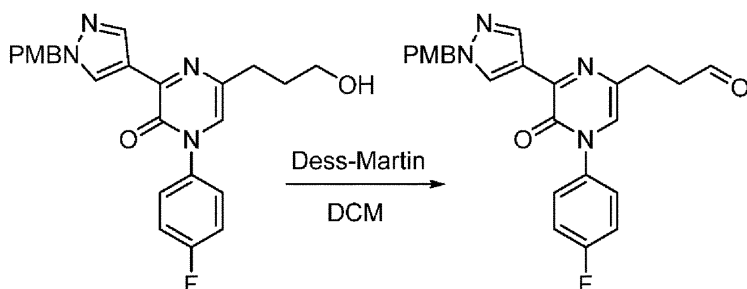
50

1-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

前のステップからの生成物(800mg、1.46mmol、1当量)及びHCl(2mL、ジオキサン中4M)のジオキサン(2mL)溶液を、室温で2時間攪拌した後、真空中で濃縮して、400mg(63.2%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0517】

【化294】



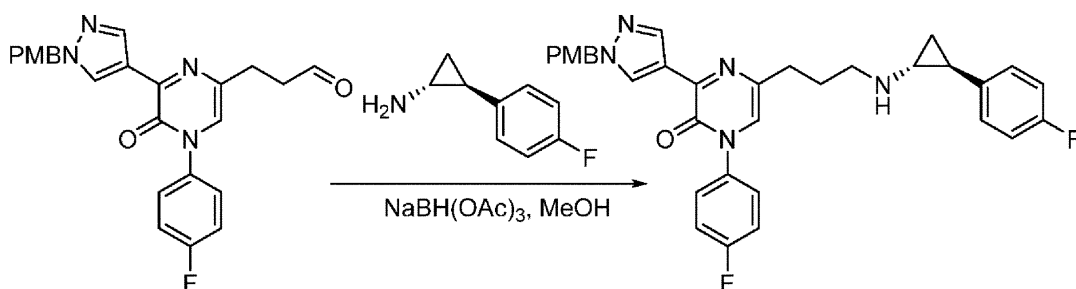
10

3-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

中間体1-7を調製する手順を、4時間の反応時間で、前のステップからの生成物(350mg、0.81mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(410.0mg、0.97mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物をCH₂Cl₂/MeOH(10:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、250mg(71.8%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0518】

【化295】



30

1-(4-フルオロフェニル)-5-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2(1H)-オン

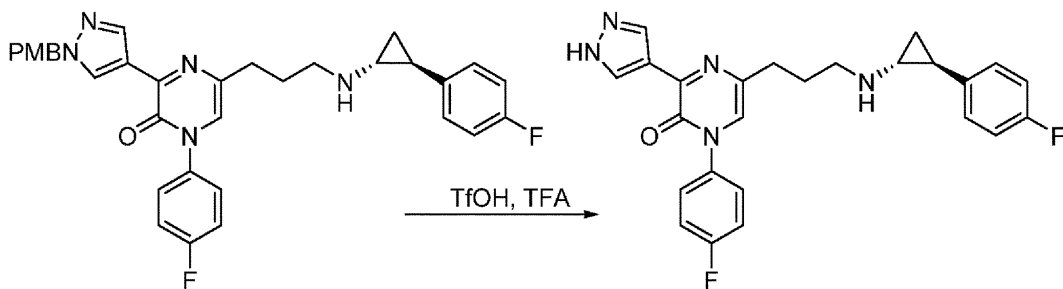
中間体4-7を調製する手順を、16時間の反応時間で、前のステップからの生成物(250mg、0.58mmol、1当量)及び(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(104.9mg、0.69mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH(5:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200mg(61%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0519】

40

50

【化 2 9 6】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

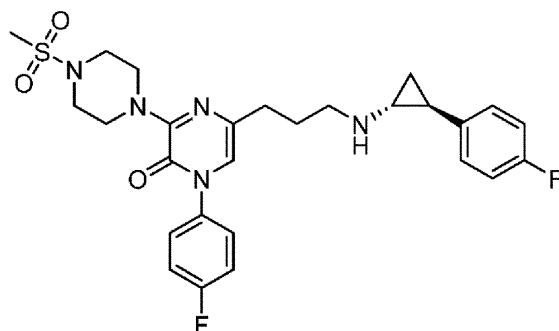
TFA (1 mL)、TfOH (1 mL)、及び CH₂Cl₂ (5 mL) の混合物にある、前のステップからの生成物 (200 mg、0.35 mmol、1 当量) の溶液を、室温で 6 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) をクロマトグラフィー手順 F (7 分で 25% ~ 35% CH₃CN) を用いて精製して、18.6 mg (9.4%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 448 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 8.47 (s, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.06-7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.79-2.71 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H).

【0520】

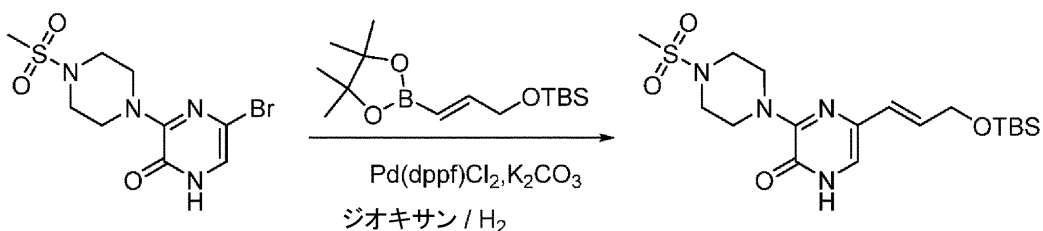
実施例 37

【化 2 9 7】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 2 9 8】



10

20

30

40

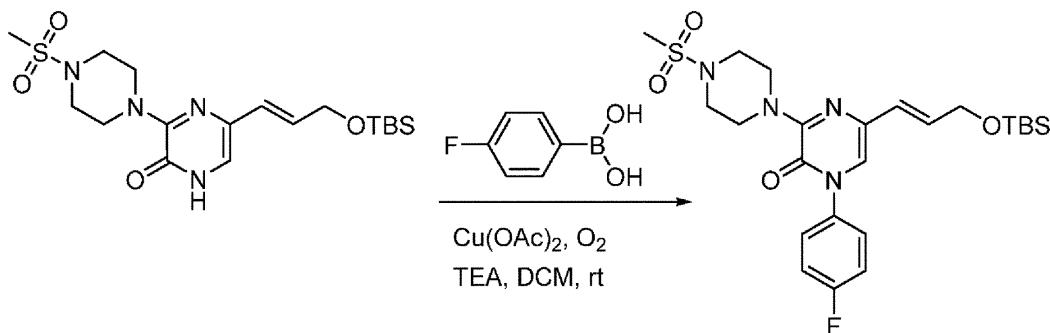
50

(E)-5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-3-(4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one (中間体37-1)

中間体3-3を調製する手順を、90℃で3時間の反応時間で、中間体3-1(10g、29.66mmol)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.8g(22%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0521】

【化299】



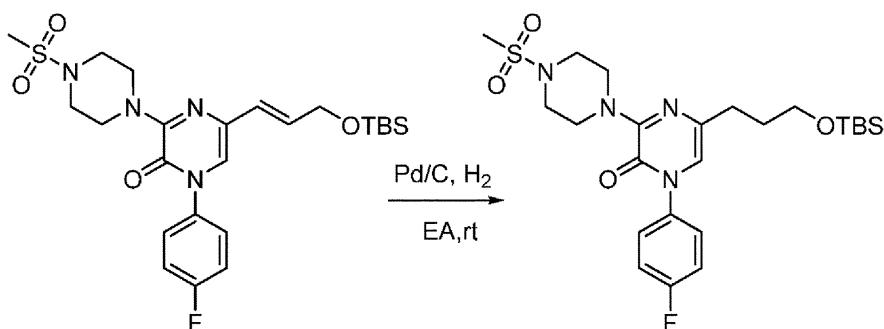
10

(E)-5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one

中間体8-9を調製する手順を、前のステップからの生成物及び4-フルオロフェニルボロン酸(1.1g、1.5当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:3)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.6g(58%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0522】

【化300】



30

5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2(1H)-one

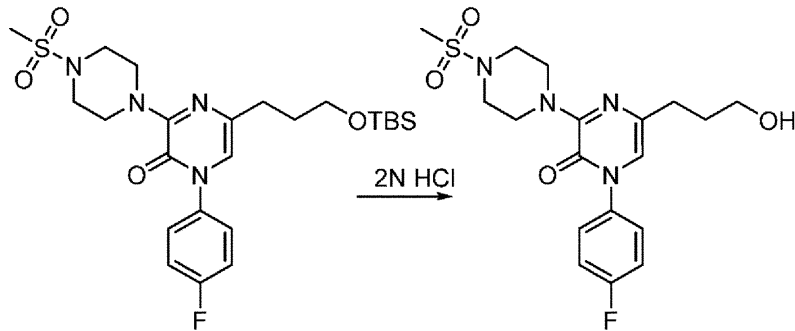
中間体3-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(1.6g、1.0当量)と共に使用して、1g(60%)の表題の化合物を黄色油として得た。

【0523】

40

50

【化 3 0 1】



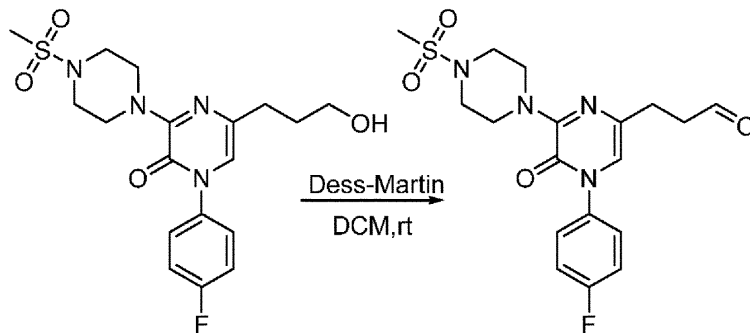
10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1H) - オン

中間体 33 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g、1.0 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、390 mg の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 2 4】

【化 3 0 2】



20

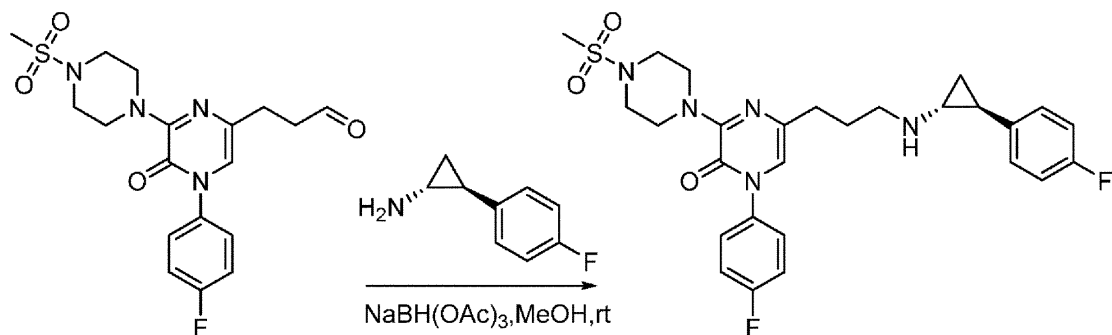
3 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) プロパナール

30

中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (380 mg、0.93 mmol、1 当量) 及び Dess-Martin 試薬 (589.0 mg、1.39 mmol、1.50 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、340 mg (89.9%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 5 2 5】

【化 3 0 3】



40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ((1R, 2S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) - プロピル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1H) - オン

50

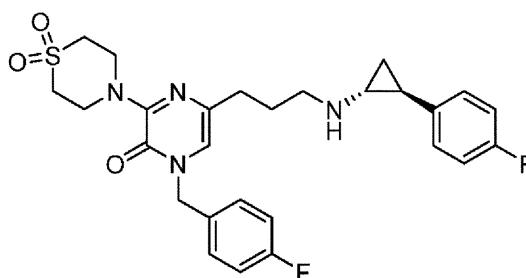
実施例 1 を中間体 1-7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (340 mg、0.83 mmol、1 当量) 及び (1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン (226.5 mg、1.50 mmol、1.8 当量) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 C (16.5 分で 40%~56% CH₃CN) を用いて精製して、67.1 mg (14.9%) の表題の化合物を白色固体として得た。

LCMS: (ES, m/z): 544 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.50-7.39 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.13-6.91 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.84-2.73 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.14-0.93 (m, 2H).

【0526】

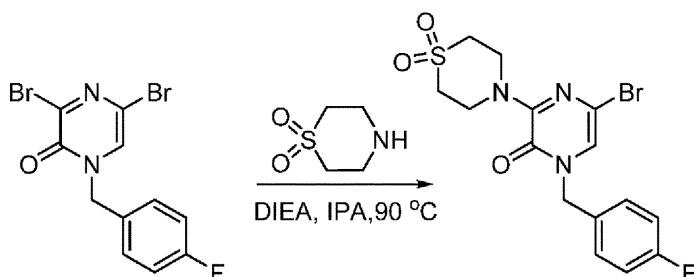
実施例 38

【化304】



3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-(4-フルオロベンジル)-5-[3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ]プロピル]ピラジン-2(1H)-オン

【化305】



5-ブromo-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-(4-フルオロベンジル)ピラジン-2(1H)-オン

チオモルホリン-1,1-ジオキシド (2.8 g、20.72 mmol、1.5 当量)、3,5-ジブromo-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (5 g、13.81 mmol、1 当量)、IPA (30 mL)、DIEA (5.4 g、41.44 mmol、3 当量) の溶液。得られた溶液を 90 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。形成した固体を 100 mL CH₂Cl₂ で洗浄した。固体を濾過により収集して、4 g (70%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0527】

10

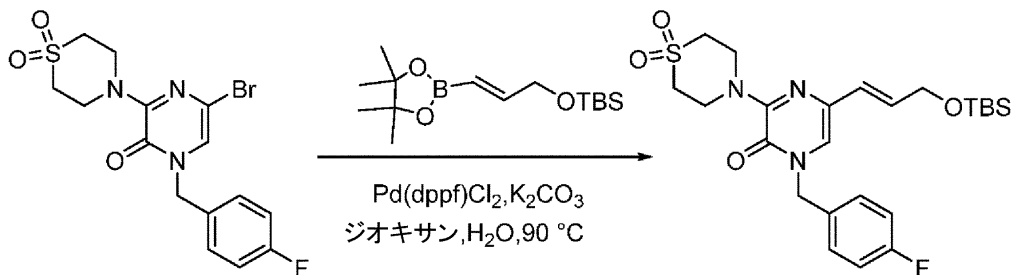
20

30

40

50

【化 3 0 6】



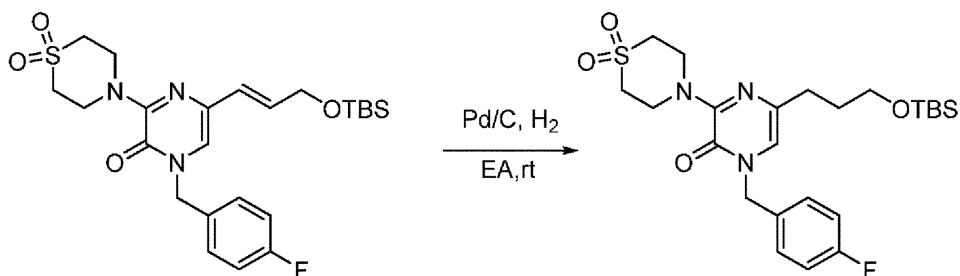
10

(E)-5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-en-1-yl)-3-(1,1-dioxido-2-morpholino)-1-(4-fluorobenzyl)pyrazin-2(1H)-one

中間体 3-3 を調製する手順を、90 °C で 2 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (4 g、9.61 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 4) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 g (61%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 5 2 8】

【化 3 0 7】



20

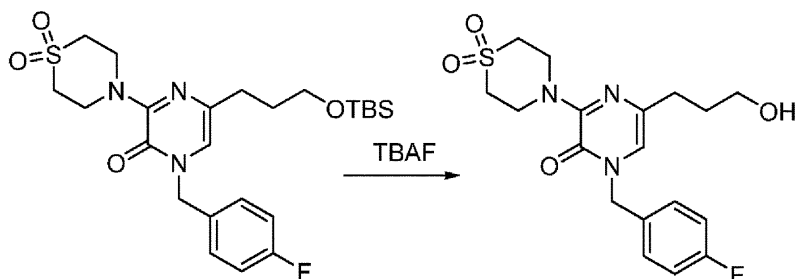
5-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)-3-(1,1-dioxido-2-morpholino)-1-(4-fluorobenzyl)pyrazin-2(1H)-one

30

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3 g、5.91 mmol、1 当量) と共に使用して、2.5 g (83%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 5 2 9】

【化 3 0 8】



40

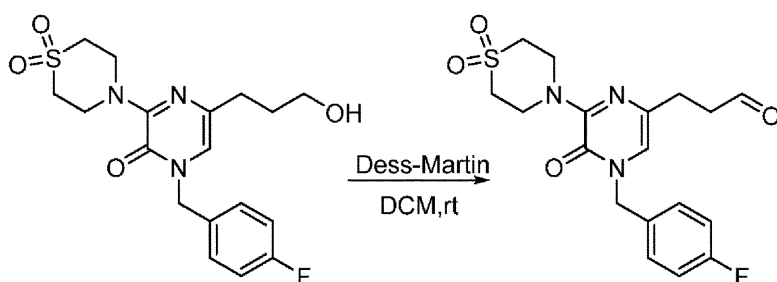
3-(1,1-dioxido-2-morpholino)-1-(4-fluorobenzyl)-5-(3-hydroxypropyl)pyrazin-2(1H)-one

中間体 22-4 を調製する手順を、2 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (2.5 g、4.90 mmol) と共に使用した。粗生成物を H₂O / MeCN (3 : 1) を使用する C₁₈ 逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、1.2 g (61.9%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

50

【0530】

【化309】



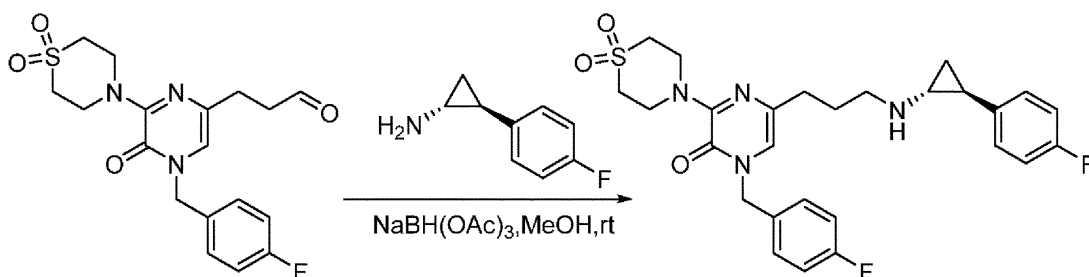
10

3-(6-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-4-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

中間体1-7を調製する手順を、2時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物(600mg、1.52mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(772.2mg、1.82mmol、1.200当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:2)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、400mg(67%)の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0531】

【化310】



20

3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-1-(4-フルオロベンジル)-5-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体4-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(400mg、1.02mmol、1当量)及び(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(184.4mg、1.22mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順E(44%~74% CH₃CN)を用いて精製して、69.3mg(12.9%)の表題の化合物を灰白色半固体として得た。

30

LC-MS: (ES, m/z): 529 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.41-7.36 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 3H), 5.12-5.00 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.73-2.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.48-2.43 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.06-0.95 (m, 2H).

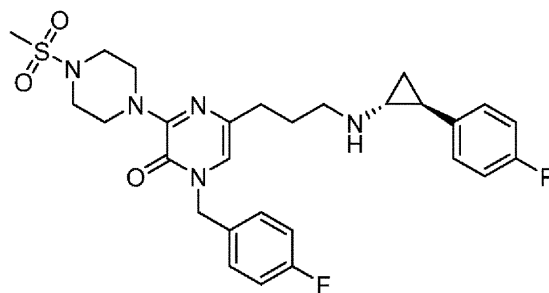
40

【0532】

実施例39

50

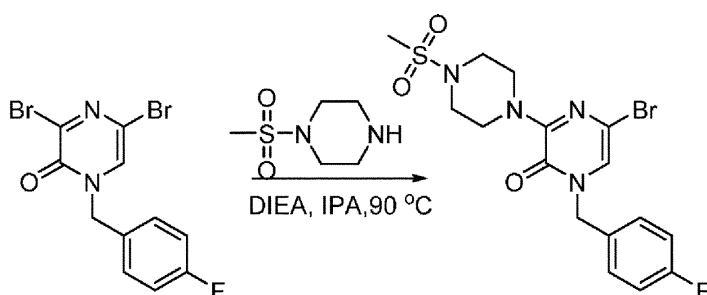
【化 3 1 1】



10

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ) プロピル] - 3 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] ピラジン - 2 (1 H) - オン

【化 3 1 2】



20

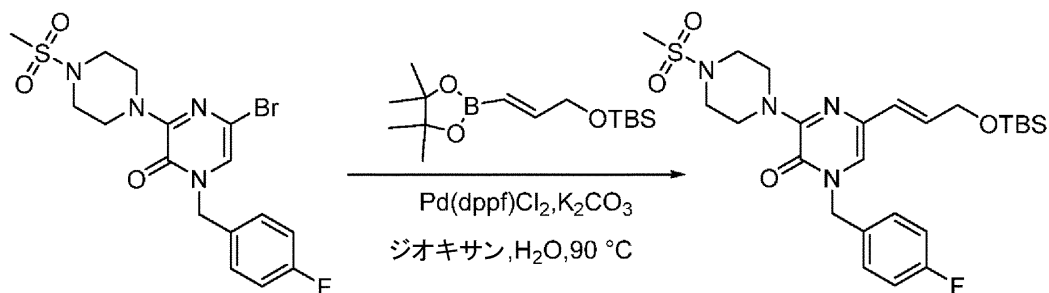
5 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 2 - 1 を調製する手順を、3, 5 - ジブロモ - 1 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - オン (5 g、13.8 mmol、1 当量) 及び 1 - メタン sulfoニルピペラジン (3.4 g、0.02 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4.8 g (78%) の表題の化合物を黄色油として得た。

30

【0 5 3 3】

【化 3 1 3】



40

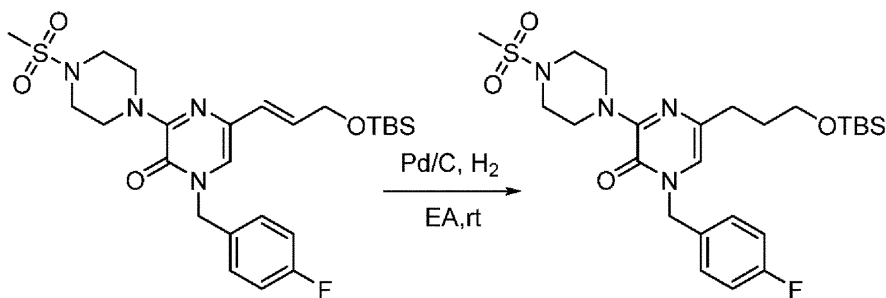
(E) - 5 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパー 1 - エン - 1 - イル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 3 - 3 を調製する手順を、90 °C で 4 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (4.8 g、10.78 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 g (49.78%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 5 3 4】

50

【化 3 1 4】



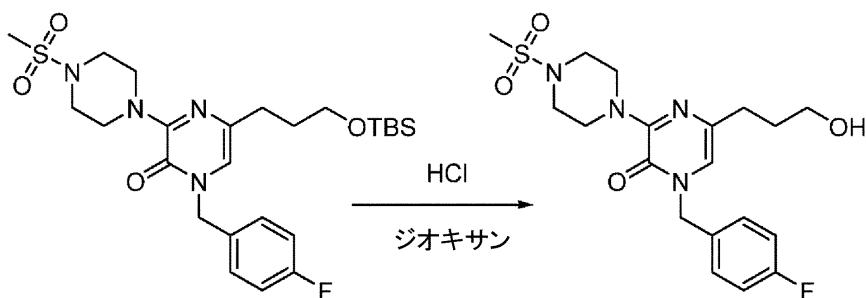
10

5 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 3 - 4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3 g 、 5 . 5 8 m m o l 、 1 . 0 当量) と共に使用して、2 g (6 3 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 5 3 5】

【化 3 1 5】



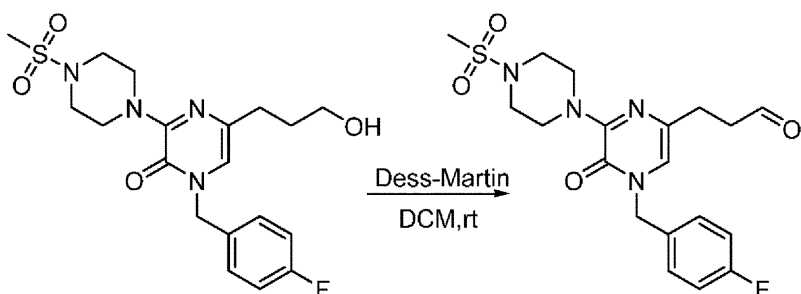
20

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 3 3 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2 g 、 3 . 7 2 m m o l) と共に使用して、3 6 0 m g (2 3 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 5 3 6】

【化 3 1 6】



40

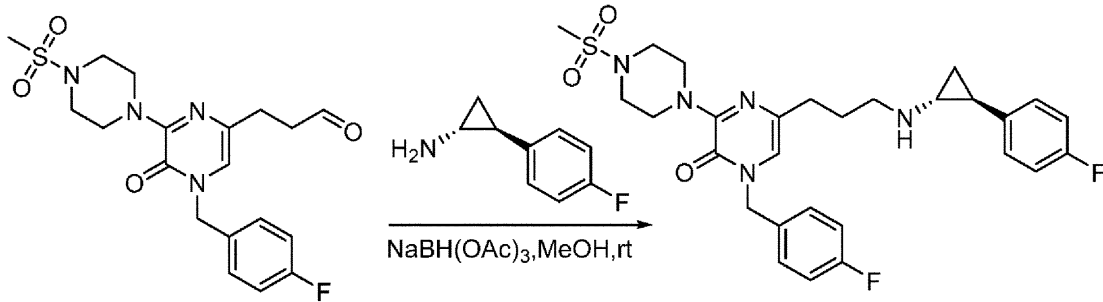
3 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) プロパナール

中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (3 6 0 m g 、 0 . 8 5 m m o l 、 1 当量) と共に使用した。粗生成物を、E t O A c / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3 0 0 m g (8 3 . 7 3 %) の表題の化合物を白色固体として得た。

【 0 5 3 7】

50

【化 3 1 7】



10

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) - プロピル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (300 mg、0.71 mmol、1 当量) 及び (1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 - アミン (128.8 mg、0.85 mmol、1.20 当量) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー Procedure G (8 分で 25 % B から 37 % CH₃CN) を用いて精製して、135.7 mg (35.5 %) の表題の化合物を茶色油として得た。

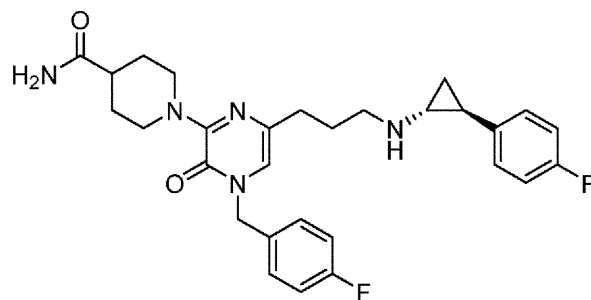
20

LCMS : (ES, m/z) : 558 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, メタノール - d₄) δ ppm : 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.40 - 3.18 (m, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.63 - 2.31 (m, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H).

【0538】

実施例 40

【化 3 1 8】



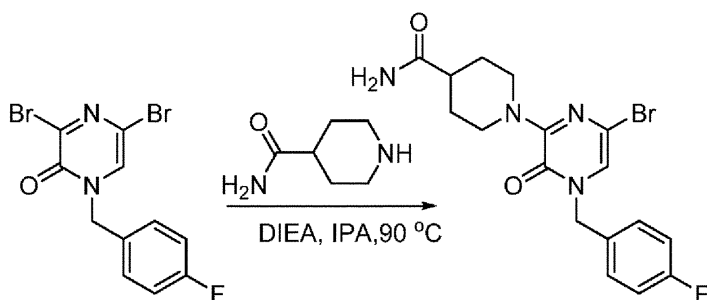
30

1 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (3 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 3 1 9】



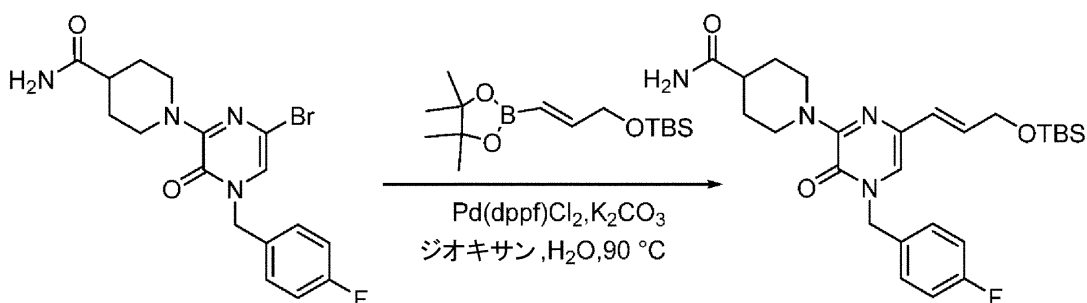
10

1-（6-ブロモ-4-（4-フルオロベンジル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

中間体 2-1 を調製する手順を、3，5-ジブロモ-1-（4-フルオロベンジル）ピラジン-2（1H）-オン（5 g、13.81 mmol、1.00 当量）及びピペリジン-4-カルボキサミド（1.94 g、15.19 mmol、1.10 当量）と共に使用して、90 °C で 3 時間の反応時間を用いて、5 g（88 %）の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0 5 3 9】

【化 3 2 0】



20

（E）-1-（6-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパー1-エン-1-イル）-4-（4-フルオロベンジル）-3-オキソ-3，4-ジヒドロピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

30

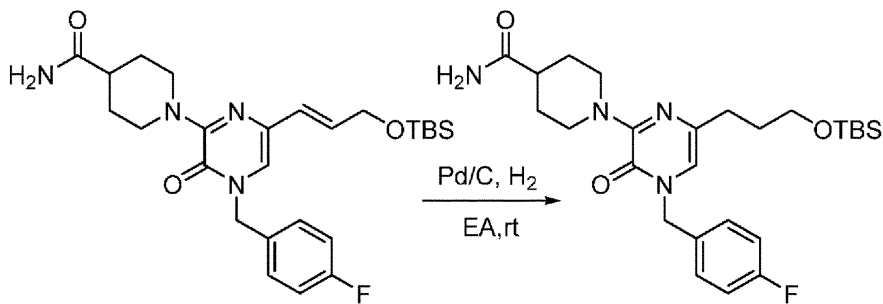
中間体 3-3 を調製する手順を、90 °C で 1 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物（5 g、12.2 mmol、1.00 当量）及び tert-ブチルジメチル〔〔2E〕-3-〔テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル〕プロパー2-エン-1-イル〕オキシ〕シラン（4.73 g、15.88 mmol、1.30 当量）と共に使用した。粗生成物を、EtOAc／石油エーテル（1：3）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.2 g（24 %）の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 4 0】

40

50

【化 3 2 1】



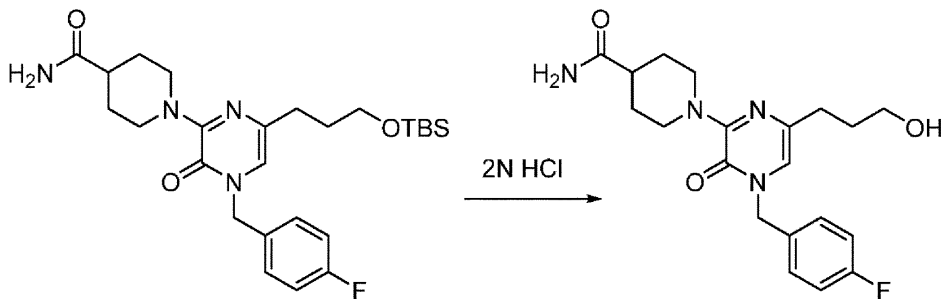
10

1- (6- (3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -4- (4-フルオロベンジル) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2.2 g、1.78 mmol、1.00 当量) と共に使用して、2 g (80%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 5 4 1】

【化 3 2 2】



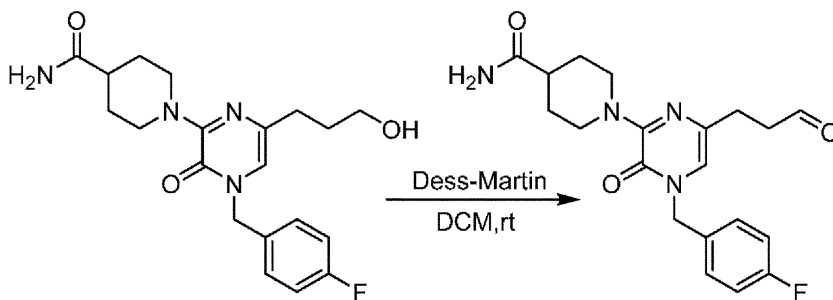
20

1- (4- (4-フルオロベンジル) -6- (3-ヒドロキシプロピル) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) -ピペリジン-4-カルボキサミド

中間体 3-5 を調製する手順を、25℃で2時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (2 g、1.42 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物を EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.1 g (70%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 4 2】

【化 3 2 3】



40

1- (4- (4-フルオロベンジル) -3-オキソ-6- (3-オキソプロピル) -3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

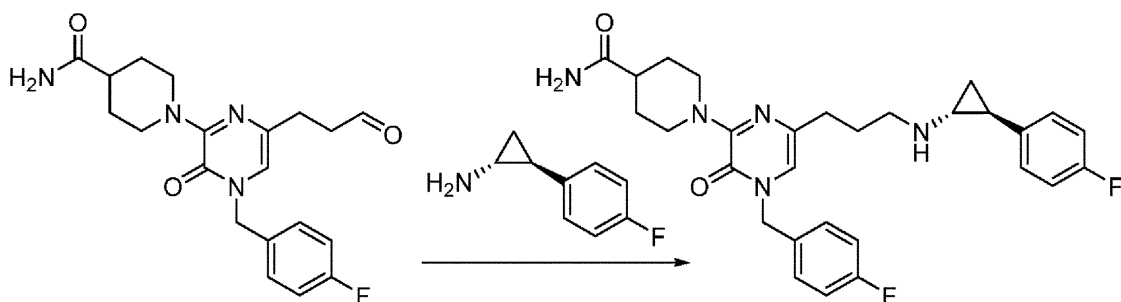
中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g、1.00 mmol

50

、1.00当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(2:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、310mg(71%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0543】

【化324】



10

1-(4-(4-フルオロベンジル)-6-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-プロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

中間体1-7から実施例1を調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(310mg、0.71mmol、1.00当量)、及び(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(162mg、1.07mmol、1.50当量)と共に使用した。粗生成物(4mL)をクロマトグラフィー手順F(7分で22%~32% CH₃CN)を用いて精製して、40mg(22%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

20

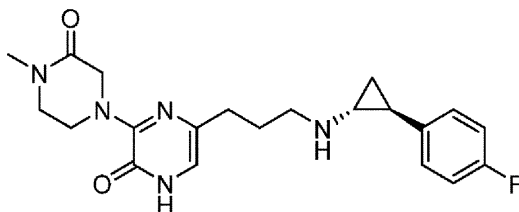
LC-MS: (ES, m/z): 522 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.38-7.33 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.88-4.71 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.45-1.33 (m, 2H).

30

【0544】

実施例41

【化325】

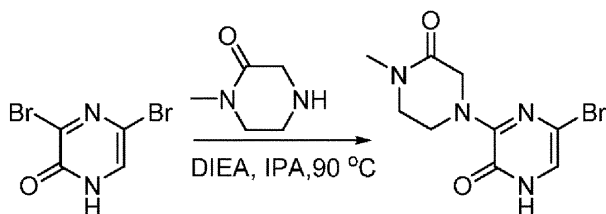


40

5-[3-([(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-3-[4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 3 2 6】

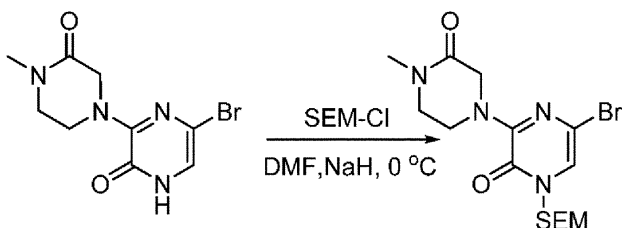


5-ブロモ-3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体 2-1 を調製する手順を、3, 5-ジブロモ-1, 2-ジヒドロピラジン-2-オン (20 g、78.78 mmol、1 当量) 及び 1-メチルピペラジン-2-オン (10.8 g、94.54 mmol、1.20 当量) と共に使用して、90 °C で 6 時間の反応時間を用いて、18 g (80%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0545】

【化 3 2 7】

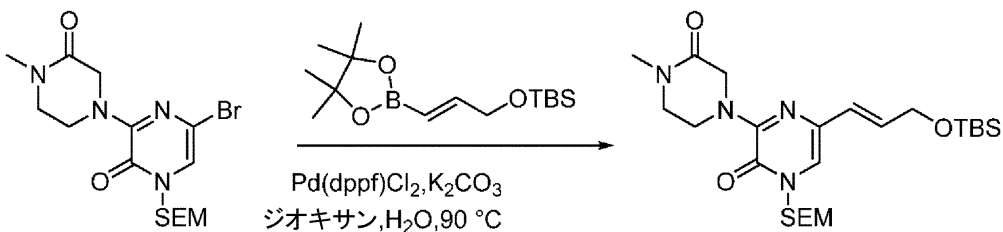


5-ブロモ-3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)ピラジン-2(1H)-オン

前のステップからの生成物 (12 g、41.80 mmol、1 当量) 及び NaH (5.0 g、125.4 mmol、3.0 当量) の DMF (200 mL) 中の混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (10.5 g、62.7 mmol、1.5 当量) を加え、この混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。反応をクエンチし、5 x 500 mL EtOAc で抽出した。得られた混合物を濃縮して、6 g (34%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0546】

【化 3 2 8】



(E)-5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパー-1-エン-1-イル)-3-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体 3-3 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (6 g、14.38 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、6 g (82%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0547】

10

20

30

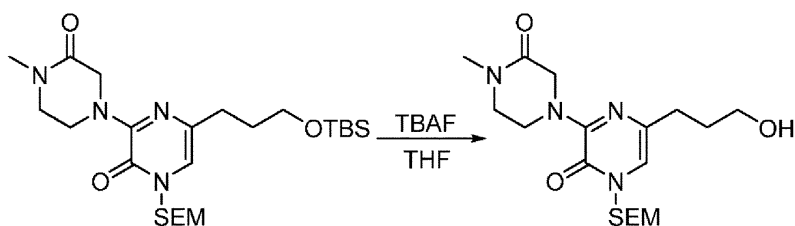
40

50

The reaction scheme shows the hydrogenation of a cinnamate derivative. The starting material is a 6-methyl-2-(4-(trimethylsilyloxy)but-3-en-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-dione. It features a 1,3,5-triazine-2,4-dione core with a methyl group on the nitrogen at position 6 and a (E)-3-(4-(trimethylsilyloxy)but-3-en-1-yl)-4-methyl-5-oxo-1,3,5-triazine-2-ylidene group at position 2. The reaction conditions are Pd/C, H₂ in MeOH at room temperature. The product is the corresponding saturated compound, where the (E)-3-(4-(trimethylsilyloxy)but-3-en-1-yl) group has been reduced to a 3-(4-(trimethylsilyloxy)butyl) group.

10

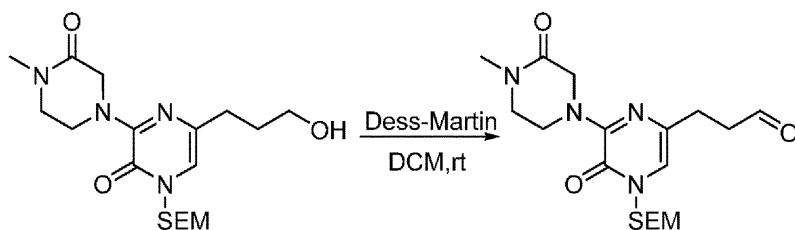
【化 3 3 0】



20

30

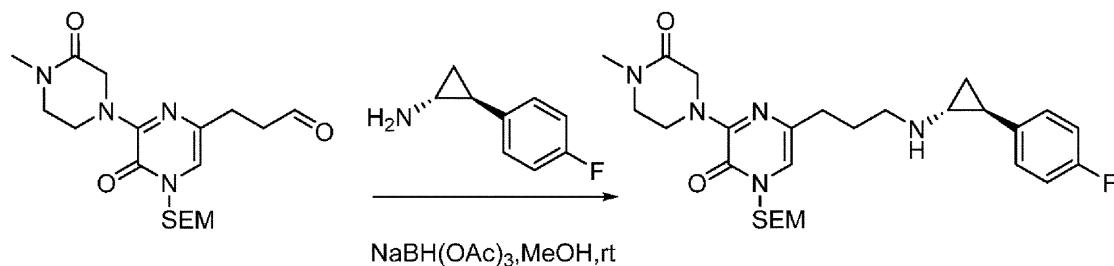
【化 3 3 1】



40

【 0 5 5 0 】

【化 3 3 2】

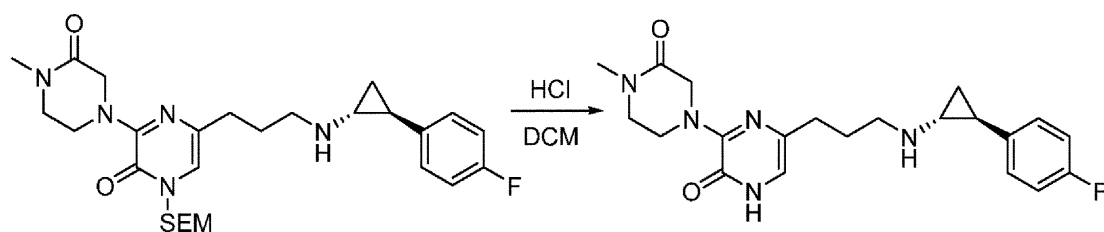


5 - (3 - ((1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 を中間体 1 - 7 から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (8 0 0 m g 、 2 . 0 3 m m o l 、 1 当量) 及び (1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 - アミン (5 5 1 . 8 m g 、 3 . 6 5 m m o l 、 1 . 8 当量) と共に使用した。粗生成物を MeOH / CH₂Cl₂ (5 : 1) を用いる TLC により精製して、 3 5 0 m g (3 2 . 6 2 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

【 0 5 5 1 】

【化 3 3 3】



5 - (3 - ((1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

前のステップからの生成物 (3 2 0 m g 、 6 0 3 m m o l 、 1 当量) の HCl (4 N 、 1 0 m L) 及び CH₂Cl₂ (2 0 m L) 溶液を、室温で 2 時間攪拌した。pH を Na₂CO₃ で 7 に調整した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 B (7 分で 1 5 % B から 4 3 % CH₃CN) を用いて精製して、 8 5 m g (1 0 . 5 %) の表題の化合物を黄色油として得た。

LCMS : (ES , m / z) : 4 0 0 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) δ ppm : 7 . 2 5 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H) , 4 . 2 5 (s , 2 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 4 9 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 0 3 - 2 . 9 9 (m , 4 H) , 2 . 6 1 - 2 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 1 . 5 4 - 1 . 4 5 (m , 1 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 5 (m , 1 H) .

【 0 5 5 2 】

実施例 4 2

10

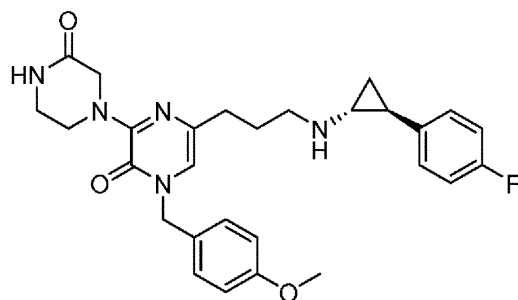
20

30

40

50

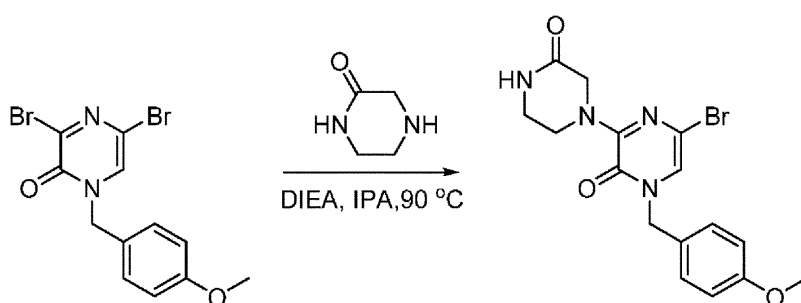
【化 3 3 4】



10

5 - [3 - ([(1 R , 2 S) - 2 - (4 - フ ル オ ロ フェ ニ ル) シ ク ロ プ ロ ピ ル] ア ミ ノ) プ ロ ピ ル] - 1 - [4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル] - 3 - [3 - オ キ ソ ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル] ピ ラ ジ ン - 2 (1 H) - オ ン

【化 3 3 5】



20

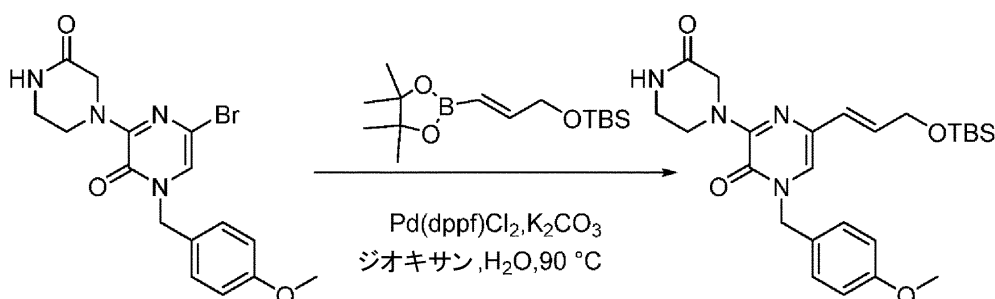
5 - ブ ロ モ - 1 - (4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル) - 3 - (3 - オ キ ソ ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) ピ ラ ジ ン - 2 (1 H) - オ ン

中間体 2 - 1 を調製する手順を、90 °C で 3 時間の反応時間を用いて、3, 5 - ジ ブ ロ モ - 1 - (4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル) ピ ラ ジ ン - 2 (1 H) - オ ン (6 g 、 1 6 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 0 当 量) 及 び ピ ペ ラ ジ ン - 2 - オ ン (1 . 6 g 、 1 9 . 2 8 m m o l 、 1 . 2 0 当 量) と 共 に 使 用 し て 、 6 . 0 g (8 8 %) の 表 題 の 化 合 物 を 淡 黄 色 固 体 と し て 得 た。

【0 5 5 3】

30

【化 3 3 6】



40

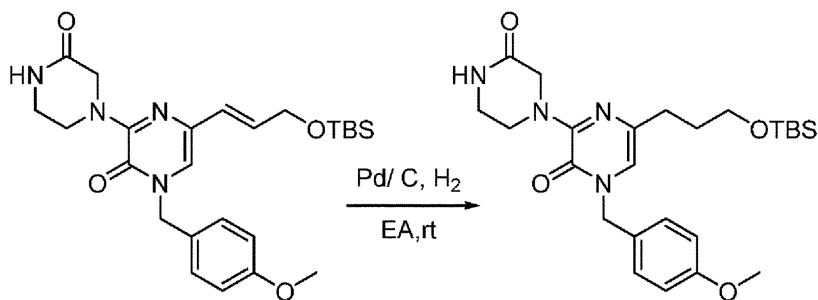
(E) - 5 - (3 - ((t e r t - ブ チ ル ジ メ チ ル シ リ ル) オ キ シ) プ ロ パ ー 1 - エ ン - 1 - イ ル) - 1 - (4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル) - 3 - (3 - オ キ ソ ピ ペ ラ ジ ン - 1 - イ ル) ピ ラ ジ ン - 2 (1 H) - オ ン

中間体 3 - 3 を調製する手順を、90 °C で 1 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (4 . 3 g 、 1 1 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 0 当 量) と 共 に 使 用 し た。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1 . 7 g (2 4 %) の表題の化合物を橙色固体として得た。

【0 5 5 4】

50

【化 3 3 7】

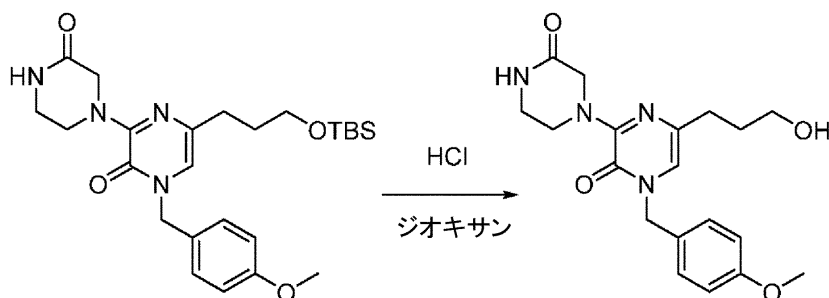


5 - (3 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 3 - 4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1.7 g、1.78 mmol、1.00 当量) と共に使用して、1.3 g (80%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0 5 5 5】

【化 3 3 8】

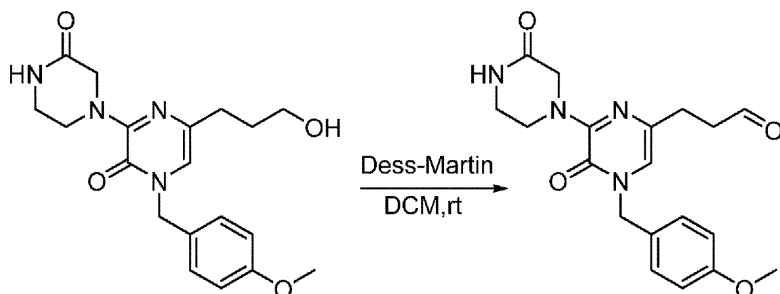


5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 33 - 5 を調製する手順を、前のステップからの生成物と共に使用した。粗生成物を EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、500 mg (70%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 5 6】

【化 3 3 9】

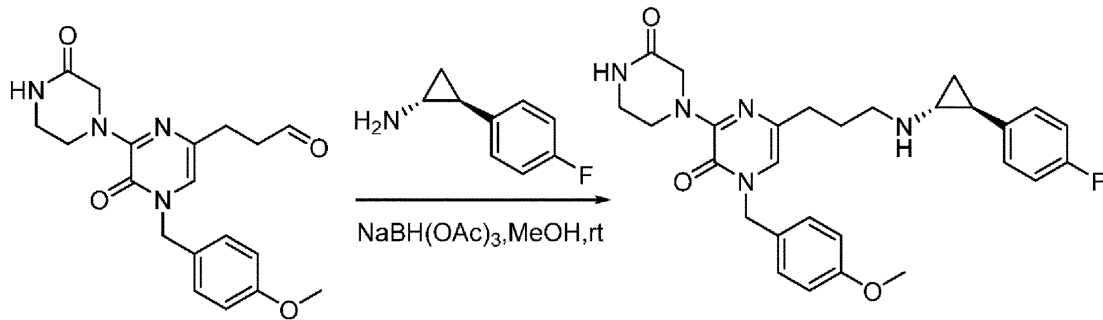


3 - (4 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - オキソ - 6 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) プロパナール

中間体 1 - 7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (300 mg、1.00 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (2 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、220 mg (71%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 5 7】

【化 3 4 0】



10

5 - (3 - ((1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン

中間体 1 - 7 から実施例 1 を調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (220 mg 、 0.71 mmol 、 1.00 当量) 及び (1 R 、 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 - アミン (162 mg 、 1.07 mmol 、 1.50 当量) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 C (7 分で 45 % ~ 60 % CH₃CN) を用いて精製して、16.4 mg (22 %) の表題の化合物を黄色固体として得た。

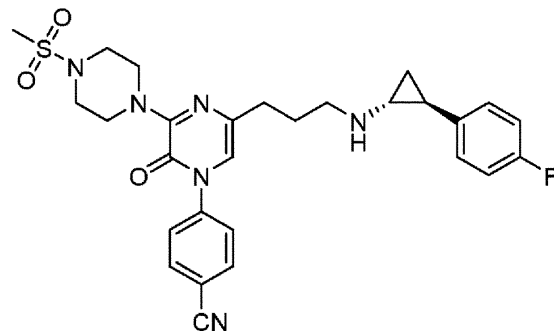
20

LC-MS : (ES , m/z) : 506 [M + H]⁺. ¹H NMR (300 MHz , MeOD-*d*₄) δ ppm : 7.28 - 7.25 (d , J = 9.0 Hz , 2 H) , 7.01 - 6.84 (m , 7 H) , 5.00 (s , 2 H) , 4.25 (s , 2 H) , 4.04 - 4.00 (td , J = 5.0 , 1.7 Hz , 2 H) , 3.74 (s , 3 H) , 3.42 - 3.38 (t , J = 5.4 Hz , 2 H) , 2.70 - 2.65 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 2.44 - 2.39 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 2.26 - 2.21 (m , 1 H) , 1.88 - 1.79 (m , 3 H) , 1.14 - 0.90 (m , 2 H) .

【 0 5 5 8 】

実施例 4 3

【化 3 4 1】



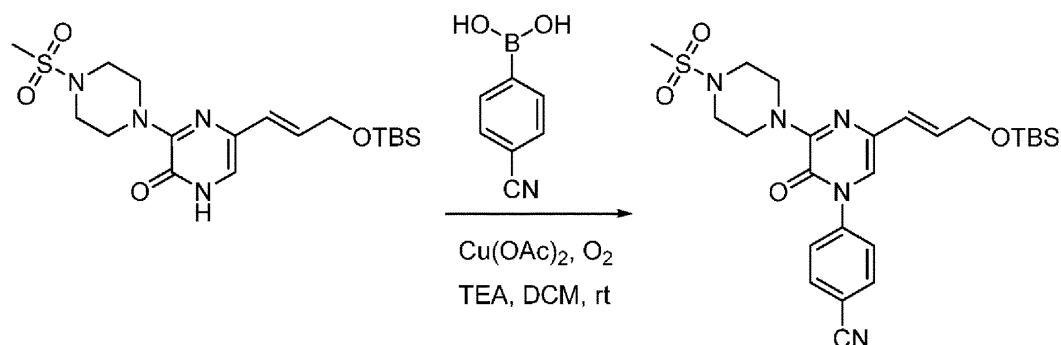
30

4 - [5 - (3 - [([1 R , 2 S] - 2 - [4 - フルオロフェニル] シクロプロピル) アミノ] プロピル) - 3 - (4 - [メチルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル] ベンゾニトリル

40

50

【化 3 4 2】



10

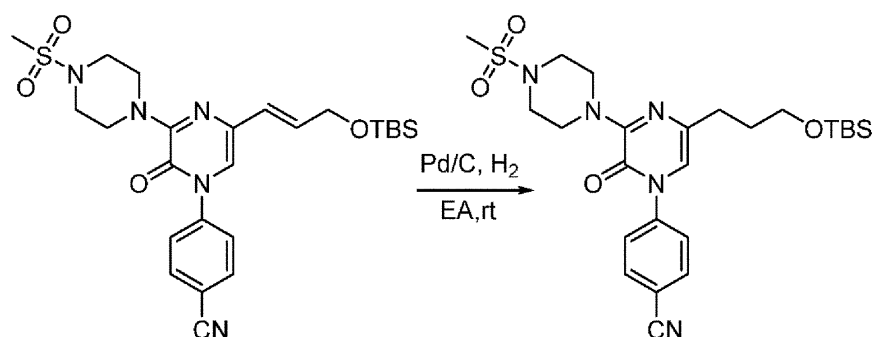
(E)-4-(5-(3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl) benzonitrile

中間体 8-9 を調製する手順を、中間体 37-1 (9 g、21.00 mmol、1 当量) 及び (4-シアノフェニル) ボロン酸 (3.6 g、25.2 mmol、1.2 当量) と共に使用した。粗生成物を、PE/EtOAc (3:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 (1.2 g、10.79%) を暗茶色半固体として得た。

【0559】

20

【化 3 4 3】



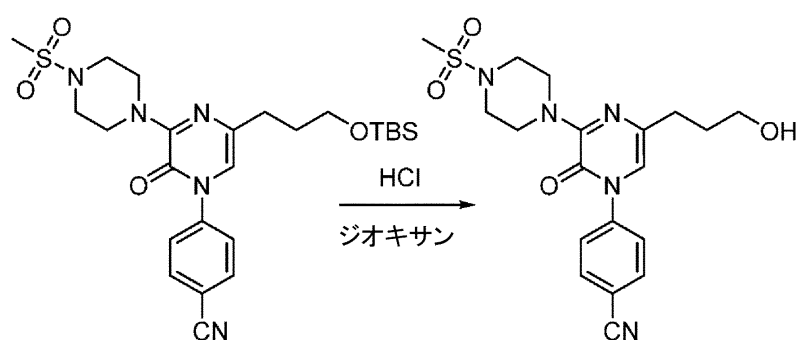
30

4-(5-(3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)propyl)-3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl) benzonitrile

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (900 mg、1.0 当量) と共に使用して、600 mg の表題の化合物を黄色油として得た。

【0560】

【化 3 4 4】



40

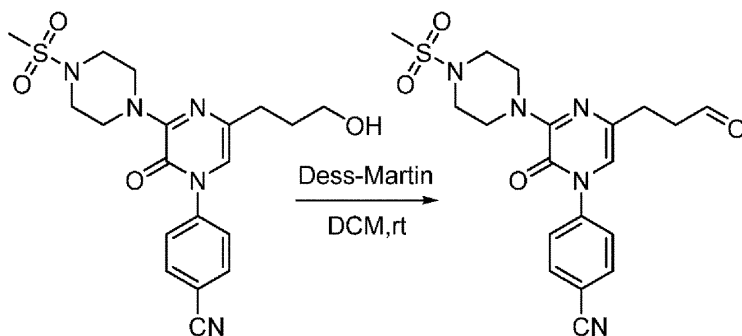
4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl) benzonitrile

50

中間体 33-5 を調製する手順を、前のステップからの生成物（600 mg、1.0 当量）と共に使用した。粗生成物を、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ （15：1）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、330 mg の表題の化合物を黄色油として得た。

【0561】

【化345】



10

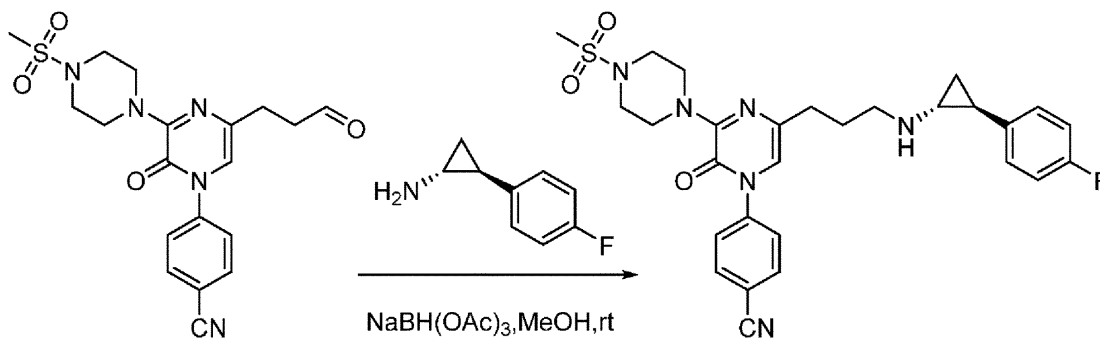
4-（3-（4-（メチルスルホニル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-5-（3-オキソプロピル）ピラジン-1（2H）-イル）ベンゾニトリル

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物（300 mg、0.72 mmol、1 当量）及び Dess-Martin 試薬（396.2 mg、0.93 mmol、1.300 当量）と共に使用した。粗生成物を、 EtOAc / 石油エーテル（1：1）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、230 mg（77.04%）の表題の化合物を淡黄色油として得た。

20

【0562】

【化346】



30

4-（5-（3-（（（1R,2S）-2-（4-フルオロフェニル）シクロプロピル）アミノ）プロピル）-3-（4-（メチルスルホニル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソピラジン-1（2H）-イル）ベンゾニトリル

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物（230 mg、0.55 mmol、1 当量）及び（1R,2S）-2-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1-アミン（125.5 mg、0.83 mmol、1.5 当量）と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 E（8 分で 44%～74% CH_3CN ）を用いて精製して、78.5 mg（25.75%）の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

40

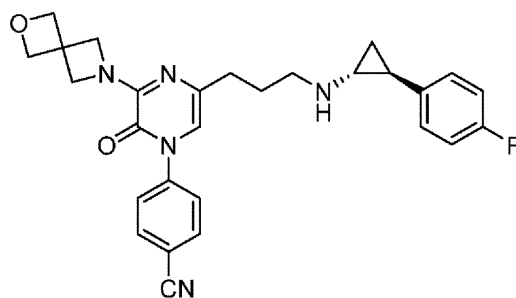
LC-MS：（ES，m/z）：551 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR（300 MHz， $\text{MeOD}-d_4$ ） δ ppm：8.02-7.82（d， $J=6.0$ Hz，2H），7.75-7.52（d， $J=6.0$ Hz，2H），7.16-7.03（m，2H），7.03-6.95（m，2H），6.88（s，1H），4.00-3.80（m，4H），3.32-3.28（m，4H），2.87（s，3H），2.88-2.72（t， $J=7.2$ Hz，2H），2.63-2.40（t， $J=7.2$ Hz，2H），2.39-2.20（m，1H），2.00-1.80（m，3H），1.15-0.89（m，2H）.

50

【0563】

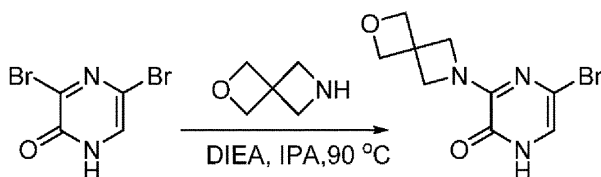
実施例44

【化347】



10

4- [5- (3- [([1R, 2S] - 2- [4-フルオロフェニル] シクロプロピル) アミノ] プロピル) - 2-オキソ-3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) ピラジン-1 (2H) -イル] ベンゾニトリル
【化348】



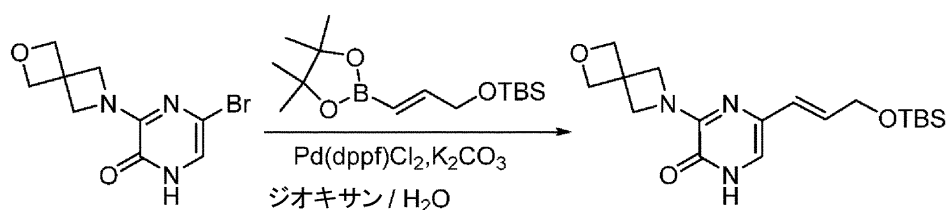
20

5-ブromo-3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) ピラジン-2 (1H) -オン

中間体2-1を調製する手順を、90℃で2時間の反応時間を用いて、3,5-ジブromo-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン (20 g、78.78 mmol、1当量) 及び2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (11.7 g、118.17 mmol、1.5当量) と共に使用して、18 g (83.97%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0564】

【化349】



30

(E)-5- (3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパー-1-エン-1-イル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ- [3.3] ヘプタン-6-イル) ピラジン-2 (1H) -オン

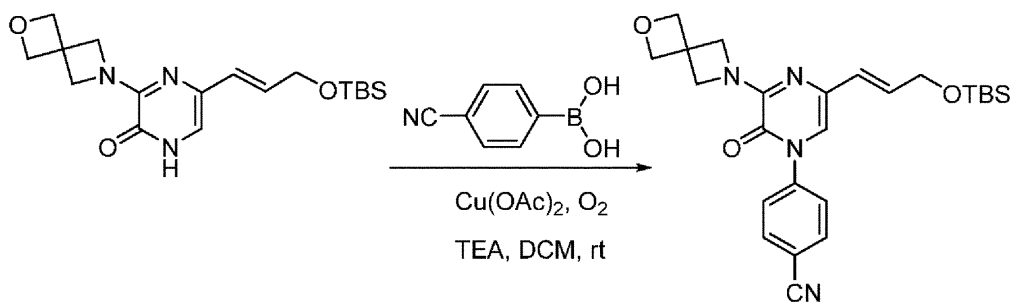
40

中間体3-3を調製する手順を、90℃で2時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (8 g、29.40 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (4 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.5 g (23.4%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0565】

50

【化 3 5 0】

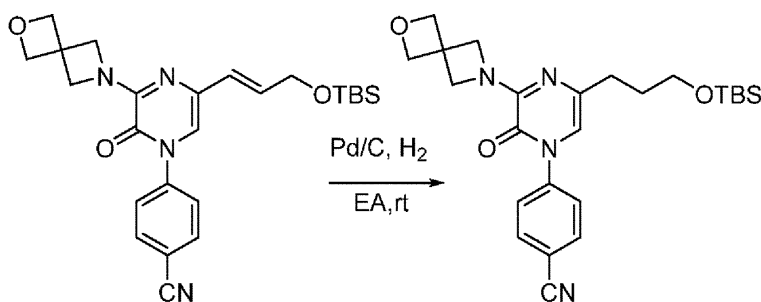


(E)-4-(5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-en-1-yl)-2-oxo-3-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-1(2H)-yl)benzonitrile

中間体 8-9 を調製する手順を、室温で 6 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (2.1 g、5.78 mmol、1 当量) 及び (4-シアノフェニル) ボロン酸 (1.3 g、0.01 mmol、1.5 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:3) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.0 g (37.26%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0 5 6 6】

【化 3 5 1】

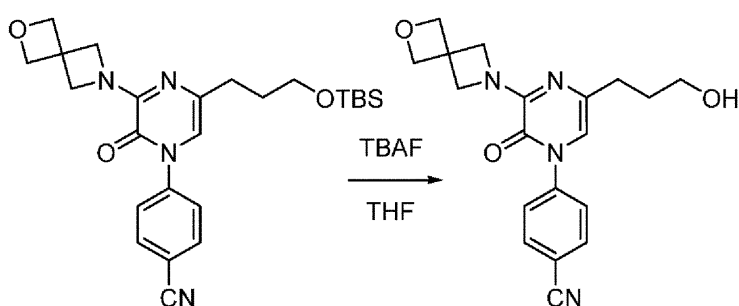


4-(5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl)-2-oxo-3-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-1(2H)-yl)benzonitrile

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (1 g、1 当量) と共に使用して、800 mg (79%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0 5 6 7】

【化 3 5 2】



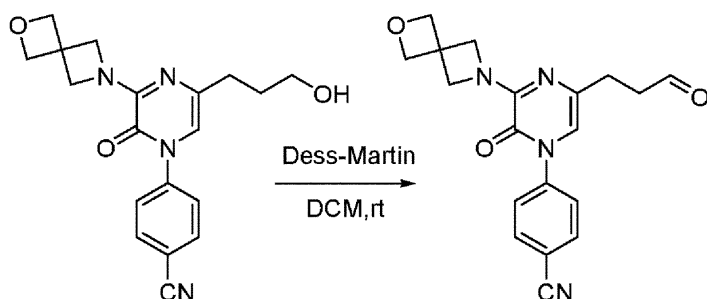
4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-oxo-3-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-1(2H)-yl)benzonitrile

中間体 22-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (800 mg) と共に使用した。得られた混合物を濃縮し、MeCN / H₂O を用いる HP-Flash により精製して、

540 mg (53%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0568】

【化353】



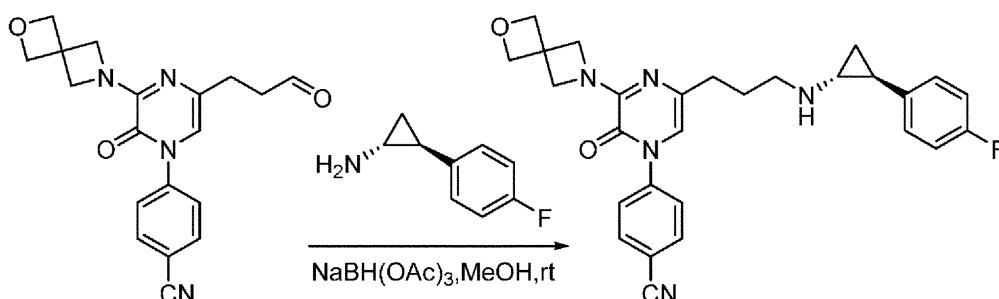
10

4-(2-オキソ-5-(3-オキソプロピル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピラジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル

中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(470 mg、1.33 mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(848.6 mg、2.00 mmol、1.5当量)と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1:3)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、280 mg (59.92%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0569】

【化354】



20

30

4-(5-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)-2-オキソ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピラジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(280 mg、0.80 mmol、1当量)及び(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン(218.7 mg、1.45 mmol、1.8当量)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順C(7分で43%~60% CH₃CN)を用いて精製して、43.9 mg (11.25%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

40

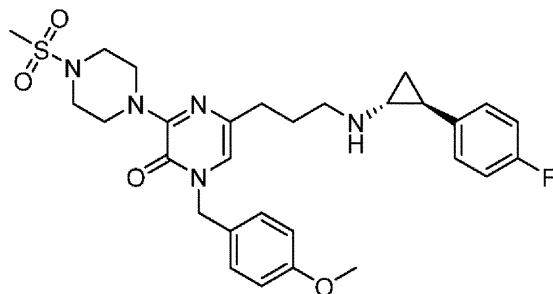
LCMS: (ES, m/z): 486 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.94-7.87 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.68-7.61 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.43 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H).

【0570】

実施例45

50

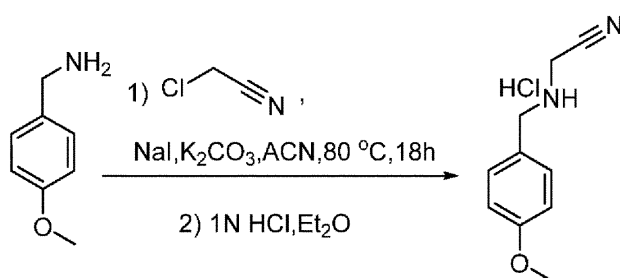
【化 3 5 5】



10

5-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

【化 3 5 6】



20

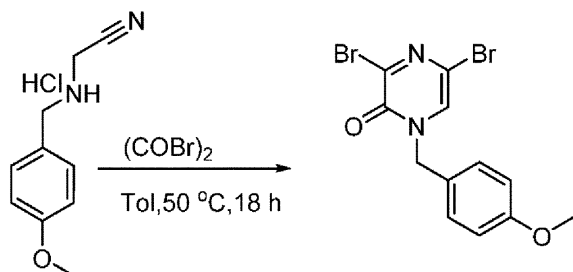
2-((4-メトキシベンジル)アミノ)アセトニトリル塩酸塩

(4-メトキシフェニル)メタンアミン(60 g、437.37 mmol、1当量)、2-クロロアセトニトリル(39.6 g、524.85 mmol、1.2当量)、NaI(6.57 g、43.74 mmol、0.1当量)、及び K_2CO_3 (78.6 g、568.58 mmol、1.3当量)の CH_3CN (400 mL)中の混合物を80 °Cで18時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。混合物を室温に冷却させた。得られた混合物を濾過し；フィルターケーキを CH_3CN (3 x 350 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を Et_2O (400 mL)で希釈した。 HCl (1N、300 mL)を溶液に加えた。沈殿した固体を濾過により収集し、 Et_2O (3 x 70 mL)で洗浄して、表題の化合物(51 g、66.17%)を灰色固体として得た。

30

【0 5 7 1】

【化 3 5 7】



40

3,5-ジブromo-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン

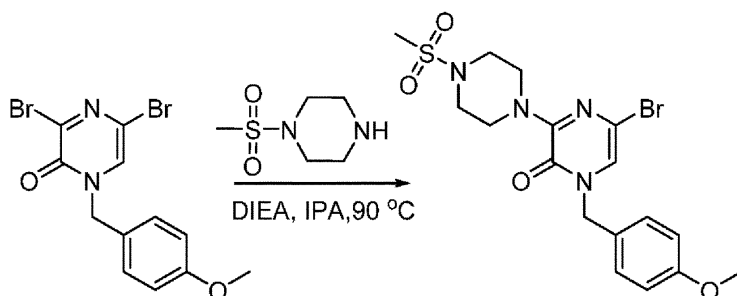
トルエン(200 mL)を収容する500 mLの丸底フラスコに、シュウ酸ジブロミド(150 g、693.6 mmol、3.0当量)を30分かけて室温で滴加した。得られた混合物をこの温度で更に15分間攪拌した。攪拌溶液に前のステップからの生成物(49.2 g、231.33 mmol、1当量)を室温で一部ずつ加えた。得られた混合物を50 °Cで18時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。混合物を室温に冷却させた

50

後、飽和 NaH_2PO_4 (500 mL) で希釈した。水層を EtOAc (4 x 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を 500 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。得られた混合物を濾過し；フィルターケーキを EtOAc (2 x 400 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を PE / EtOAc (5 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 (9 g、10.40%) を暗黄色油として得た。

【0572】

【化358】



10

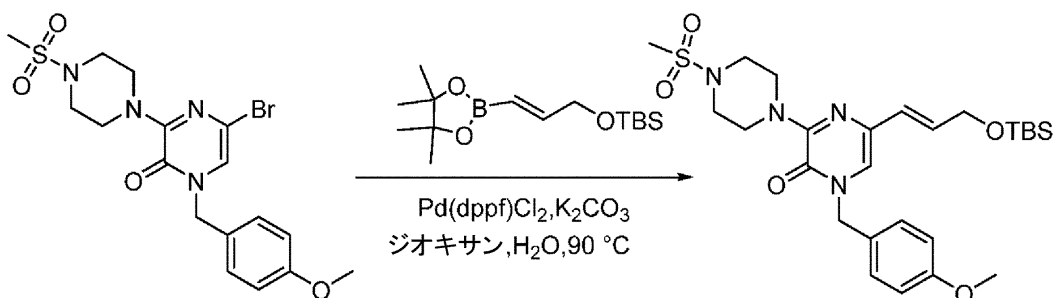
5-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体 1-3 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (6.9 g、18.45 mmol、1 当量) 及び 1-メタンシルホニルピペラジン (3.6 g、22.14 mmol、1.2 当量) と共に使用して、90 °C で 2 時間の反応時間を用いて、表題の化合物 (6.6 g、粗) を黄色固体として得た。

20

【0573】

【化359】



30

(E)-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパー-1-エン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

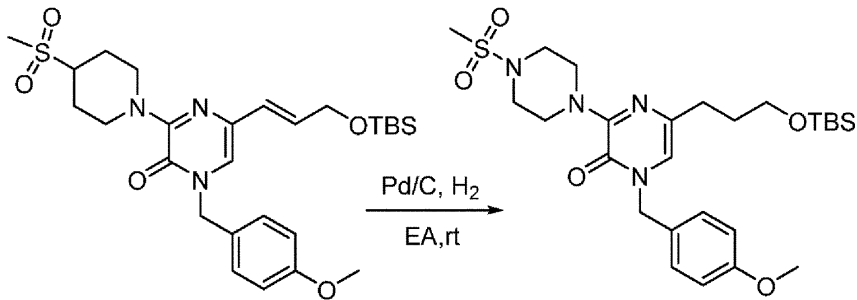
中間体 3-3 を調製する手順を、90 °C で 1 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (4.5 g、9.84 mmol) と共に使用した。粗生成物を、 PE / EtOAc (5 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 (3.9 g、72.23%) を黄色油として得た。

40

【0574】

50

【化360】



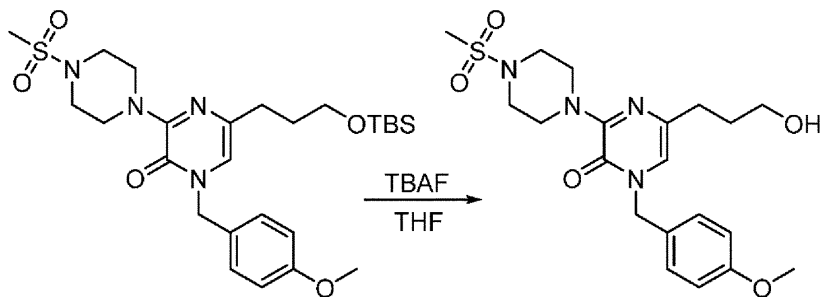
10

5-(3-((tert-butyldimethylsilyl)オキシ)プロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(3.5 g、6.38 mmol、1当量)と共に使用して、表題の化合物(3.3 g、93.94%)を黄色油として得た。

【0575】

【化361】



20

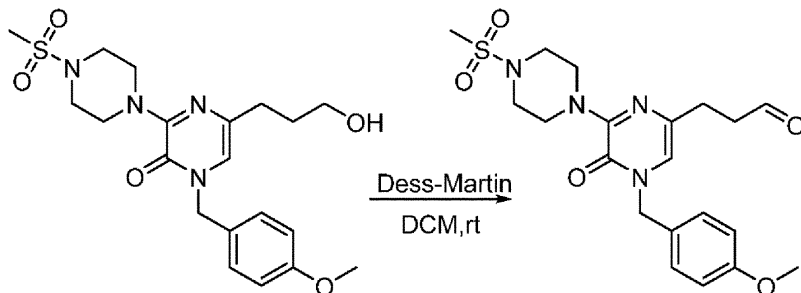
5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体22-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(3.3 g、5.99 mmol)と共に使用した。粗生成物をMPLCにより以下の条件で精製して(移動相A:水、移動相B:CH₃CN;流速:100 mL/分;勾配:50分で0 B~100% B;220/254 nm;Rt:31.26分)、表題の化合物(1.1 g、42.06%)を黄色油として得た。

30

【0576】

【化362】



40

3-(4-(4-メトキシベンジル)-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

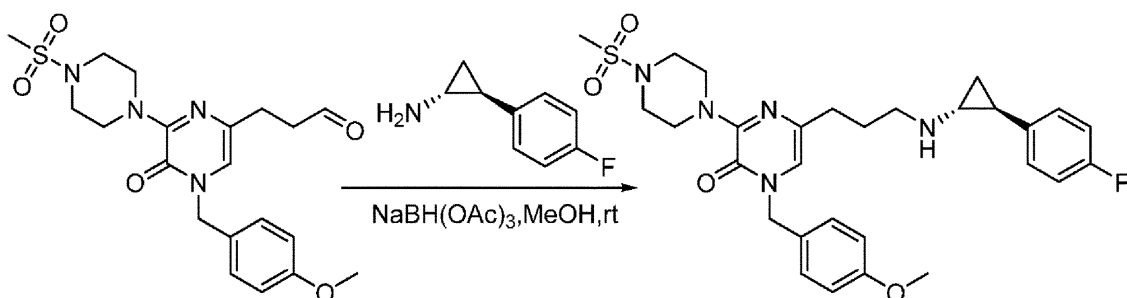
中間体1-7を調製する手順を、前のステップからの生成物(500 mg、1.15 mmol、1当量)及びDess-Martin試薬(583.0 mg、1.37 mmol、1.2当

50

量)と共に使用した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:5)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 (380mg、76%)を灰白色固体として得た。

【0577】

【化363】



10

5-(3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

実施例1を中間体1-7から調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物 (380mg、0.87mmol、1当量)及び(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミン (246mg、1.63mmol、1.861当量)と共に使用した。粗生成物 (380mg)をクロマトグラフィー手順C (10分で44%~54% CH_3CN)を用いて精製して、表題の化合物 (69.6mg、13.98%)を灰白色固体として得た。

20

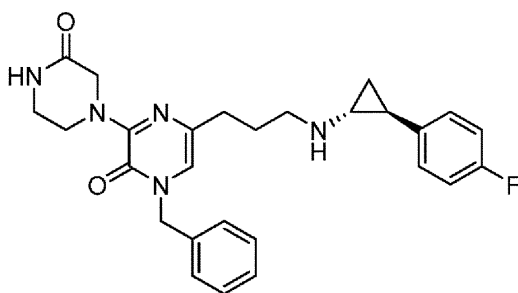
LC-MS: (ES, m/z): 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm: 7.30 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.07-6.88 (m, 7H), 5.01 (s, 2H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.45 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.06-0.96 (m, 2H).

【0578】

30

実施例46

【化364】

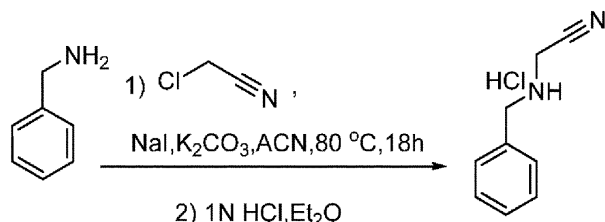


40

1-ベンジル-5-[3-((1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル]-3-[3-オキソピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 3 6 5】

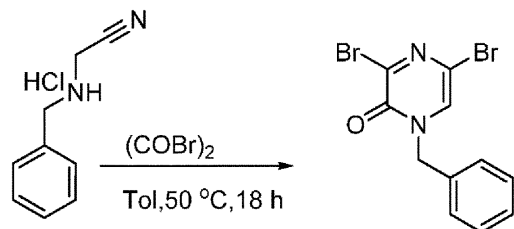


2-(ベンジルアミノ)アセトニトリル塩酸塩

ベンジルアミン (40 g、291.58 mmol、1 当量)、2-クロロアセトニトリル (26.4 g、349.9 mmol、1.2 当量)、NaI (4.37 g、29.16 mmol、0.1 当量)、及び K_2CO_3 (52.4 g、379.06 mmol、1.3 当量) の CH_3CN (200 mL) 中の混合物を、80 °C で 18 時間撹拌した。反応は LCMS により監視した。この混合物を室温に冷却させた。得られた混合物を濾過し；フィルターケーキを CH_3CN (3 x 150 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を Et_2O (200 mL) で希釈した。次いで、HCl (2 M、100 mL) を溶液に加えた。形成した固体を濾過により収集し、 Et_2O (3 x 70 mL) で洗浄して、表題の化合物 (34 g、66.17%) を灰色固体として得た。

【0579】

【化 3 6 6】



1-ベンジル-3,5-ジブロモピラジン-2(1H)-オン

トルエン (200 mL) を収容する 500 mL 丸底フラスコに、シュウ酸ジブロミド (100 g、462.40 mmol、3.0 当量) を 30 分間かけて室温で滴加した。得られた混合物をこの温度で更に 15 分間撹拌した。撹拌溶液に、前のステップからの生成物 (32.8 g、154.22 mmol、1 当量) を室温で一部ずつ加えた。得られた混合物を 50 °C で 18 時間撹拌した。反応を LCMS により監視した。混合物を室温に冷却させた。得られた混合物を飽和 NaH_2PO_4 (500 mL) で希釈した。水層を EtOAc (4 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を 500 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。得られた混合物を濾過し；フィルターケーキを EtOAc (2 x 200 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を PE / EtOAc (5 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物 (6 g、10%) を暗黄色油として得た。

【0580】

10

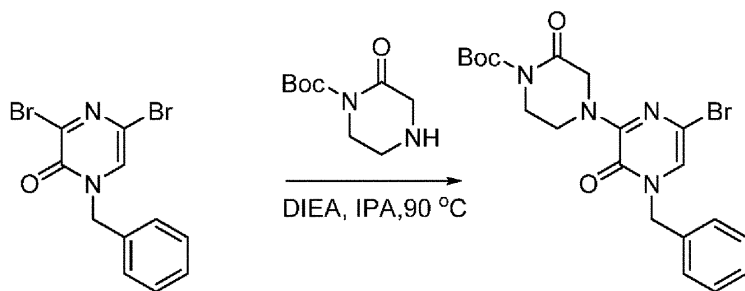
20

30

40

50

【化 3 6 7】



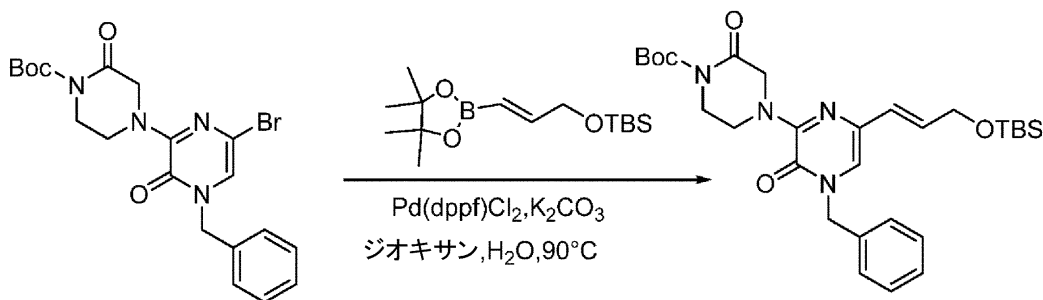
10

tert-ブチル 4- (4-ベンジル-6-ブromo-3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) -2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 4-1 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (5 g、14.5 mmol、1.00 当量) 及び tert-ブチル 2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (4.36 g、21.8 mmol、1.50 当量) と共に使用して、3.5 g (88%) の表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0 5 8 1】

【化 3 6 8】



20

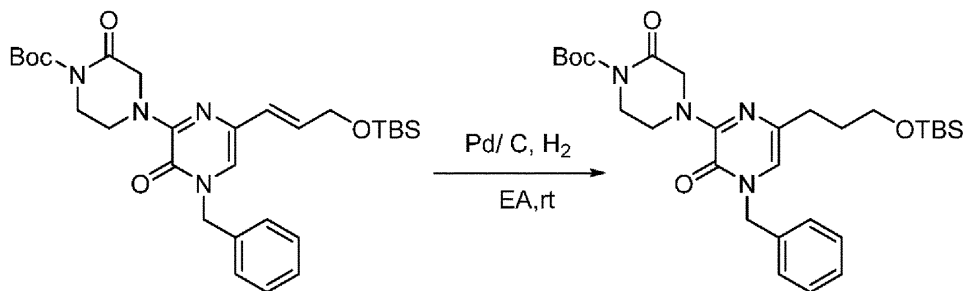
tert-ブチル (E) -4- (4-ベンジル-6- (3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパ-1-エン-1-イル) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) -2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 3-3 を調製する手順を、90 °C で 1 時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物 (3.5 g、11.14 mmol、1.00 当量) 及び tert-ブチルジメチル [([2E] -3- [テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル] プロパ-2-エン-1-イル) オキシ] シラン (3.3 g、14.60 mmol、1.30 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.3 g (24%) の表題の化合物を橙色油として得た。

30

【0 5 8 2】

【化 3 6 9】



40

tert-ブチル 4- (4-ベンジル-6- (3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) -2-オ

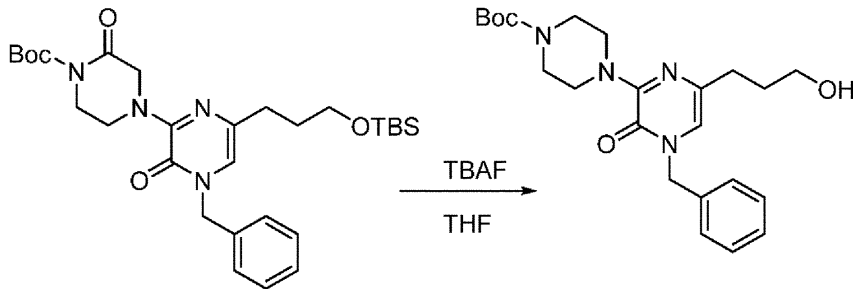
50

キソピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 3-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2.3 g、1.78 mmol、1.00 当量) と共に使用して、2 g (80%) の表題の化合物を淡黄色油として得た。

【0583】

【化370】



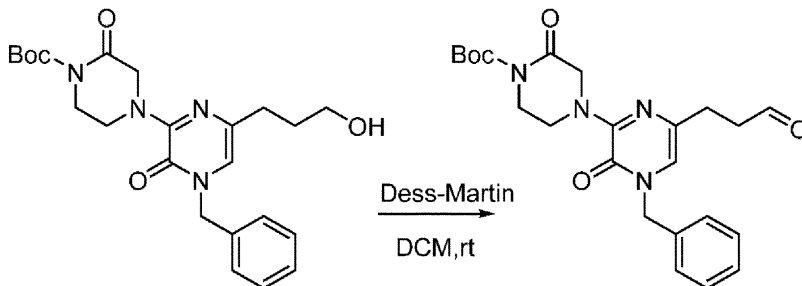
10

tert-ブチル 4-(4-ベンジル-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 22-4 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (2 g、1.42 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:2) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.1 g (70%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0584】

【化371】



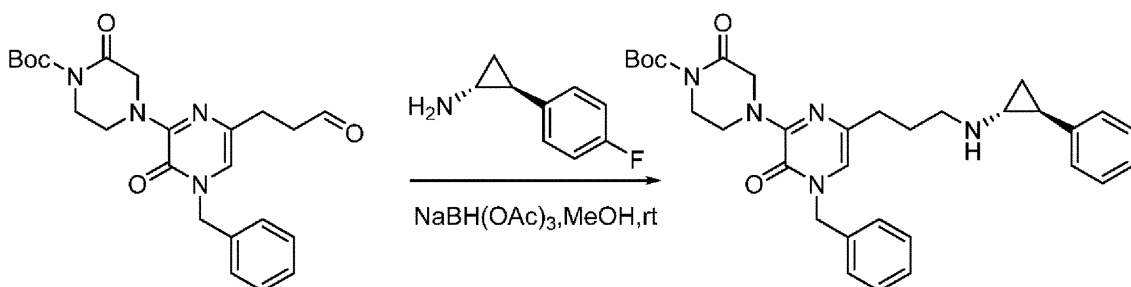
30

tert-ブチル 4-(4-ベンジル-3-オキソ-6-(3-オキソプロピル)-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (800 mg、1.00 mmol、1.00 当量) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (2:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、400 mg (71%) の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0585】

【化372】



40

tert-ブチル 4-(4-ベンジル-3-オキソ-6-(3-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)propyl)-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

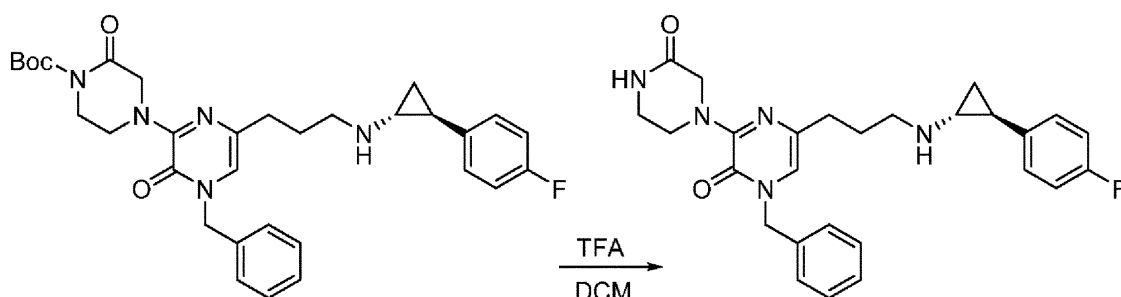
50

2-フェニルシクロプロピル) アミノ) -プロピル) -3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル) -2-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

中間体1-7から実施例1を調製する還元的アミノ化ステップを、前のステップからの生成物(400mg、0.71mmol、1.00当量)及び(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-シクロプロパン-1-アミン(162mg、1.07mmol、1.50当量)と共に使用した。粗生成物をEtOAcを用いるPrep-TLCにより精製して、310mg(22%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

【0586】

【化373】



10

1-ベンジル-5-(3-((1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)アミノ)プロピル)-3-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

20

中間体14-7から実施例14を調製する脱保護ステップを、前のステップからの生成物(100mg、0.71mmol、1.00当量)と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順F(22%~32% CH₃CN)を用いて精製して、35.6mg(22%)の表題の化合物を黄色固体として得た。

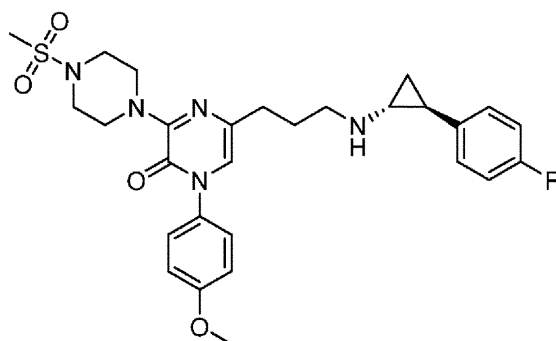
LC-MS: (ES, m/z): 476 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.32-7.30 (m, 5H), 7.29-6.99 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.13-4.09 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.42-3.40 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.53-2.50 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.05-2.0 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H).

30

【0587】

実施例47

【化374】

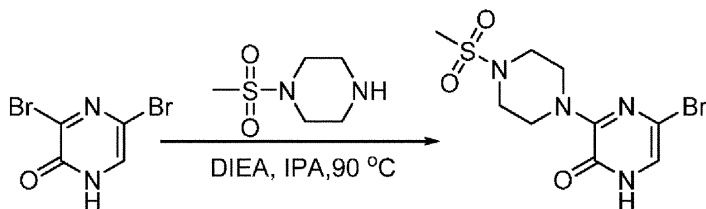


40

5-[3-([(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ)プロピル]-1-[4-メトキシフェニル]-3-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 3 7 5】

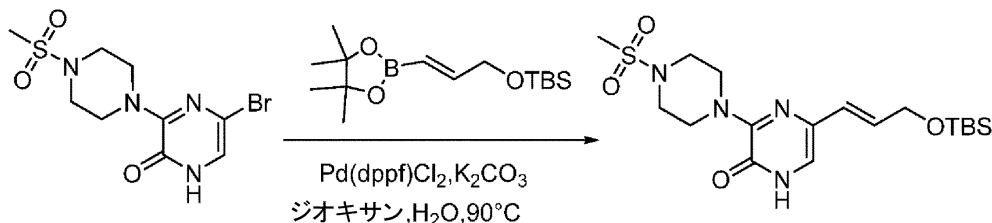


5-ブロモ-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体4-1を調製する手順を、3,5-ジブロモ-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(20g、78.8mmol、1当量)、1-メタンスルホニルピペラジン(15.6g、94.54mmol、1.2当量)と共に使用して、表題の化合物(16g、60%)を暗黄色固体として得た。

【0588】

【化 3 7 6】

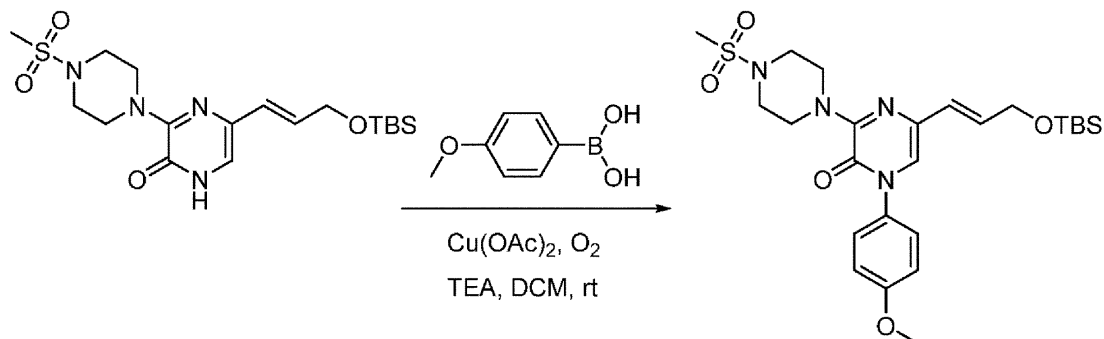


(E)-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパー1-エン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)-ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-3を調製する手順を、90℃で1時間の反応時間を用いて、前のステップからの生成物(8g、23.73mmol)と共に使用した。粗生成物を、PE/EtOAc(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物(4.26g、41.9%)を黄色油として得た。

【0589】

【化 3 7 7】



(E)-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパー1-エン-1-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体8-9を調製する手順を、前のステップからの生成物(3.5g、8.17mmol、1当量)及び(4-メトキシフェニル)ボロン酸(1.5g、9.80mmol、1.2当量)と共に使用した。粗生成物をPE/EtOAc(1:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題の化合物(2.1g、48%)を黄色固体として得た。

10

20

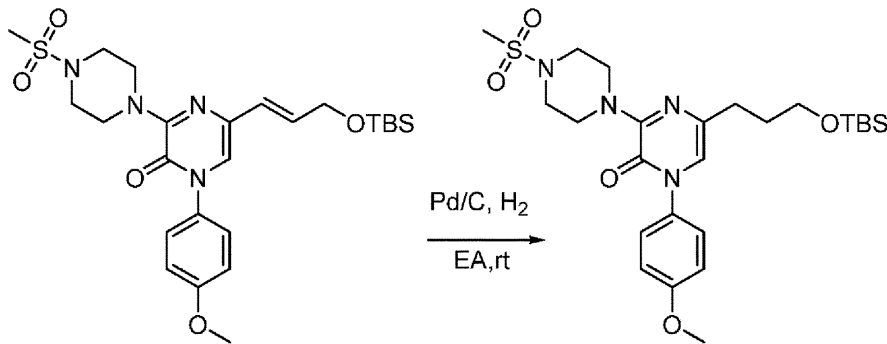
30

40

50

【0590】

【化378】



10

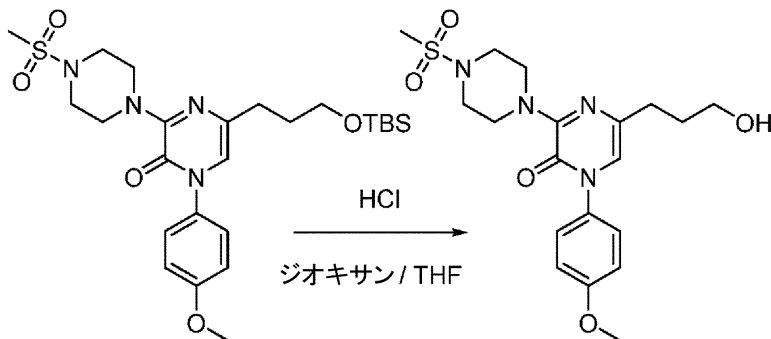
5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-4を調製する手順を、前のステップからの生成物(2.1g、3.92mmol、1.0当量)と共に使用して、表題の化合物(1.9g、95%)を灰白色固体として得た。

【0591】

【化379】

20



30

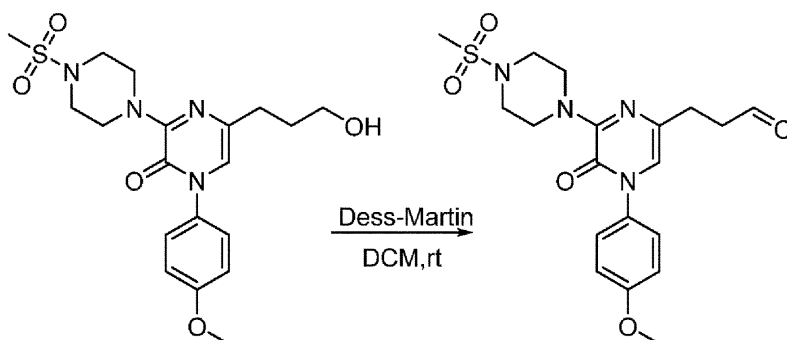
5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

中間体3-5を調製する手順を、前のステップからの生成物(1.9g、3.54mmol、1.0当量)と共に使用して、1.06g(71%)の表題の化合物を灰白色固体として得た。

【0592】

【化380】

40



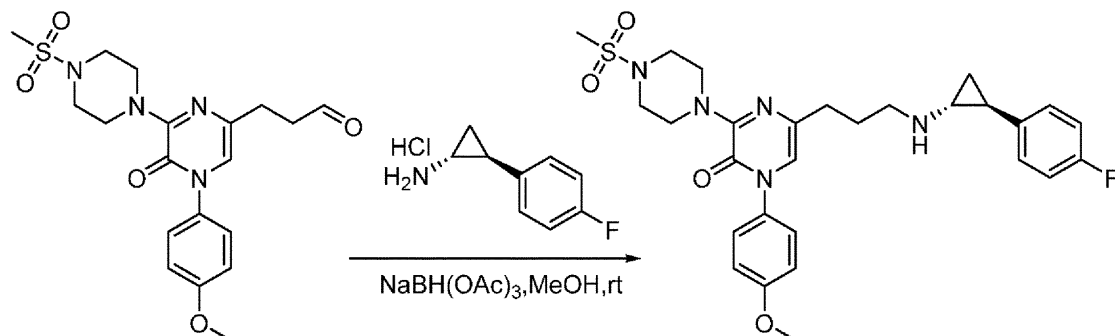
3-(4-(4-メトキシフェニル)-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)プロパナール

50

中間体 1-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (500 mg、1.18 mmol) と共に使用した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、380 mg (76%) の表題の化合物を黄色油として得た。

【0593】

【化381】



10

5-((3-((1R, 2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)aminopropyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)pyridazin-1-yl)pyridazin-2(1H)-one

中間体 4-7 を調製する手順を、前のステップからの生成物 (380 mg、0.90 mmol、1 当量) 及び (1R, 2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropylamine (204.9 mg、1.36 mmol、1.500 当量) と共に使用した。粗生成物をクロマトグラフィー手順 C (8 分で 49% B) を用いて精製して、66.7 mg (13.3%) の表題の化合物を灰白色固体として得た。

20

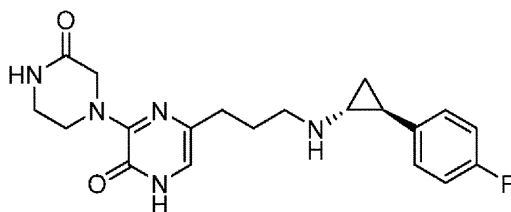
LCMS: (ES, m/z): 556 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ ppm: 7.36-7.26 (d, J=2.1 Hz, 2H), 7.13-6.91 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 7H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.49 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.14-0.93 (m, 2H).

30

【0594】

実施例 48

【化382】

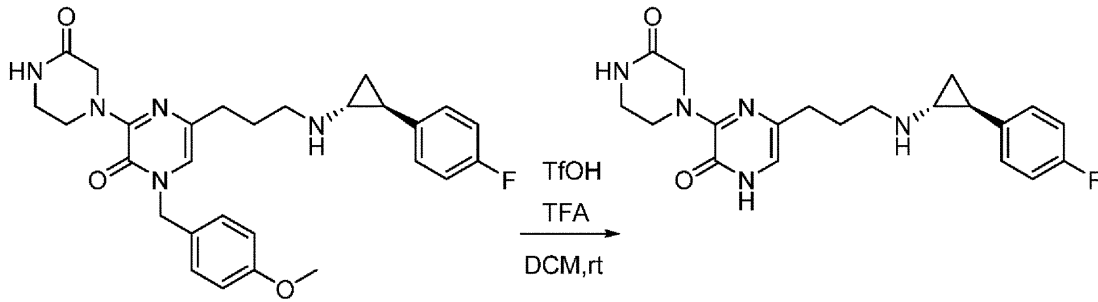


40

5-[[3-((1R, 2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)aminopropyl]-1-(4-methoxyphenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)pyridazin-1-yl)pyridazin-2(1H)-one

50

【化 3 8 3】



5 - (3 - ((1 R , 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) シクロプロピル) アミノ) プロピル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン (実施例 4 2 、 4 0 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l 、 1 当量) 、 T F A (1 0 m L) 、 及び T f O H (5 m L) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 溶液を 2 5 ° C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を飽和 N a H C O ₃ (1 0 0 m L) で希釈した。水層を E t O A c (4 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を 1 x 1 0 0 m L のブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、クロマトグラフィー手順 C (7 分 で 2 5 % ~ 3 5 % C H ₃ C N) を用いて精製して、7 8 . 5 m g (3 3 %) の表題の化合物を白色固体として得た。

L C - M S : (E S , m / z) : 3 8 6 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , M e O D - d ₄) δ p p m : 7 . 0 9 - 6 . 9 3 (m , 4 H) , 6 . 6 9 - 6 . 6 6 (m , 1 H) , 4 . 3 6 (s , 2 H) , 4 . 1 2 - 4 . 0 5 (m , 2 H) , 3 . 4 3 - 3 . 4 2 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 2 . 7 6 - 2 . 7 1 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 4 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 7 (m , 1 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 2 (m , 3 H) , 1 . 0 9 - 0 . 9 5 (m , 2 H) .

【 0 5 9 5 】

K D M 1 A 阻害剤としての実施例 1 ~ 3 2 の化合物の活性は、以下のアッセイに示される。未だ作製及び／又は試験されていない、上記にリストした他の化合物も、このアッセイで活性を有すると予想される。

【 0 5 9 6 】

生物学的活性アッセイ

上記の実施例の活性を、以下のアッセイに示し得る。未だ作製及び／又は試験されていない可能性がある上記にリストした化合物は、これらのアッセイで活性を有すると予想される。

【 0 5 9 7 】

K D M 1 A の阻害のアッセイは、インビトロ、培養細胞、及び動物において決定することができる。メチル化リシンの脱メチル化の結果を検出するための多様な分光光度法、即ち、第 4 のリシン残基にモノメチルを含有するヒストン H 3 基質の N 末端を表す少なくとも 1 8 アミノ酸のペプチド断片に対する K D M 1 A デメチラーゼ酸化活性の生成物を検出する方法がある。K D M 1 A デメチラーゼ反応の 1 つの生成物である過酸化水素は、西洋ワサビペルオキシダーゼ及びジヒドロキシフェノキサジン (A D H P) と反応して、蛍光化合物レゾルフィンを生成する (励起 = 5 3 0 ~ 5 6 0 n m : 発光 = 5 9 0 n m) 。 K D M 1 A デメチラーゼ酵素活性は、内因性又は組換え遺伝子から K D M 1 A を発現する哺乳動物細胞又は組織から得られ、全細胞抽出物から精製又はアッセイされ得る。これらの方法を用いて、開示された化合物が酵素活性の 5 0 % を阻害することができる濃度 (I C ₅₀) を決定することができる。一態様では、開示された化合物は、5 0 0 n M 未満、1 0 0 n M 未満、5 0 n M 未満、又は 1 0 n M 未満の濃度で K D M 1 A 酵素活性の 5 0 % の阻害を示す。

【 0 5 9 8 】

K D M 1 A の他のタンパク質との関連は、当業者に公知の多様なインビトロ及びインビ

ボの両方の方法によって決定することができる。例えば、関連タンパク質を有するKDM1Aの破壊は、電気移動度シフトアッセイ(EMSA)において決定され得る。種々の態様において、開示される化合物によるKDM1AとCorestとの物理的関連の破壊は、EMSAを使用して観察され得る。別の例では、関連タンパク質を有するKDM1Aの破壊は、免疫沈降、続いて、共沈したタンパク質の質量分析による分離、又はゲット電気泳動(get electrophoresis)によって決定することができる。別の例では、Corestに関連したKDM1Aの破壊は、KDM1AとCorestの両方の存在を必要とする基質であるK4又はK9メチル化ヒストンH3を含むヌクレオソーム基質に作用するKDM1Aの能力によって決定することができる。開示された化合物は、ヌクレオソーム基質を使用してKDM1AとのCorestの関連の阻害をアッセイするために使用され得；このような化合物は、ヒストンH3 K4メチル化ペプチド基質の使用によって決定されるように、KDM1A酵素活性を阻害し得ない。

【0599】

KDM1Aの阻害は、細胞ベースのアッセイで決定することができる。例えば、KDM1Aは必須酵素であり、KDM1Aの長期阻害は、細胞死をもたらす、それにより細胞成長阻害、細胞成長の停止又は細胞死をアッセイすることができる。別の態様では、アンドロゲン及びエストロゲンによって誘導される遺伝子は、KDM1A活性を必要とし；KDM1Aの開示された化合物による阻害は、アンドロゲン又はエストロゲンで処理された細胞における遺伝子発現の誘導を消失させるであろう。これらの効果は、例えば、アンドロゲン及びエストロゲン依存性遺伝子についての遺伝子発現の大きさを測定するためにmRNAの定量的PCRを使用して測定することができる。KDM1A活性は、特定の遺伝子の転写の抑制に必要である。開示された化合物によるKDM1Aの阻害は、細胞におけるこのような遺伝子の発現を抑制解除し得る。これらの遺伝子には、Meis1、VEG-A、AIM1、HMOX1、VIM、SKAP1、BMP、EOMES、FOXA2、HNF4、SOX17、GH、PSA、pS2、GREB1、GR-1b、PRL、TSHB、SYN1、HBG、SCN1A、SCN2A及びSCN3Aが含まれ、これらの発現は、開示された化合物による細胞の処理前、及び処理後の様々な時間で、mRNAの定量的PCRを用いてアッセイすることができる。別の態様では、KDM1Aは、白血病性幹細胞ポテンシャルの調節因子であり、MLL-AF9による骨髄性細胞の急性骨髄性白血病(AML)への発癌性形質転換に必要である。培養下で増殖させたMLL-AF9形質転換細胞におけるKDM1Aの阻害は、分化の停止を克服して、単球細胞抗原であるCD11b表面抗原を発現するより成熟した細胞をもたらす。従って、KDM1Aの阻害は、蛍光活性化細胞選別(FACS)を用いてCD11b抗原を新たに発現する細胞の割合を定量化する、培養下で増殖させたTHP-1等のAML細胞株を用いてアッセイすることができる。各々がマクロファージ/単球系統に沿ったより成熟した細胞に特徴的であるCD14又はCD86を表示する細胞を計数するためにFACSを使用する同様のアッセイも用いることができる。このアッセイには、MV4;11又はMOLM-13細胞のような急性骨髄性白血病患者に由来する他の細胞株を使用することができる。マクロファージ/単球系統に沿った分化の他のマーカー(例えば、CD14及びCD86)は、FACSによって同様にアッセイされ得る。MPLM-13又はMV4;11のような他のAML細胞株は、アネキシンV染色及びFACS計数によって、上述した特定の遺伝子又は分化マーカーのいずれかの誘導、及び細胞増殖又はアポトーシスについてアッセイされ得る。

【0600】

KDM1Aに対する開示された化合物の選択性は、モノアミノオキシダーゼA(MAO-A)、モノアミノオキシダーゼB(MAO-B)、IL4I1、KDM1B、又はSMOX等の他のFAD依存性アミノオキシダーゼに対する開示された化合物のIC₅₀をアッセイすることによって決定することができる。そのようなものとして、開示された化合物は、MAO-A又はMAO-Bより50倍、又は100倍、又は250倍、又は500倍少ないIC₅₀でKDM1Aを阻害するであろう。

【0601】

追加のデメチラーゼアッセイ

ヒストンデメチラーゼアッセイは、本質的にShi, Y et al. Cell 199, 941-953(2004)に記載されているように行うことができる。手短には、バルクヒストン、ヒストンペプチド又はヌクレオソームを、ヒストンデメチラーゼ活性(HDM)アッセイ緩衝液1(50 mM Tris pH 8.5、50 mM KCl、5 mM MgCl、0.5% BSA、及び5%グリセロール)中で精製ヒト組換えKDM1Aと共に37℃で30分~4時間インキュベートする。典型的な反応は、20マイクログラムの精製バルクヒストン又は3マイクログラムの修飾ヒストンペプチドのいずれかを基質として使用する100マイクロリットルで行う。1~20マイクログラムの範囲の異なる量のKDM1Aが、選択された基質に依存して、必要に応じて、FAD又はCoRESTのような他の補助因子と共に、反応において使用される。反応混合物を、SDS-PAGE及びヒストンメチル特異的抗体を使用するウェスタンブロッティングによって、又はメチル基の除去及びホルムアルデヒドへの変換を試験するためのホルムアルデヒド形成アッセイによって、又はペプチド基質の場合には、脱メチル化ヒストンペプチドを同定するための質量分析によって分析する。

【0602】

バルクヒストン(例えば、4 mg)を、ヒストンデメチラーゼ(HDM)アッセイ緩衝液A(50 mM Tris pH 8.5、50 mM KCl、5 mM MgCl、5%グリセロール、0.2 mM フェニルメチルスルホニルフロリド及び1 mM ジチオトレイトール)中、37℃で12~16時間、10 mlの最終容量で、示された量の組換えタンパク質又は複合体と共にインキュベートする。ヌクレオソーム(0.3 mg)又はモノヌクレオソーム(0.3 mg)については、0.1% NP40を含有するHDM緩衝液Aを使用することができる。次いで、反応混合物を、SDS-PAGE、続いてウェスタンブロッティングによって分析することができる。ヒストンH3中のモノー又はジメチルK4及びヒストンH3のアセチル-K9/K14に対する抗体を使用して、各々、メチル化及びアセチル化の程度を検出する。次いで、ウェスタンブロットを、デンシトメトリーによって、又は発光の強度によって定量化する。

【0603】

あるいは、ヒストンメチル化基質に結合したビオチンと、ビオチン化基質を固定するためにプレートに付着したビーズ又はSA上のストレプトアビジン(SA)を用いて、メチル化ヒストン基質を96ウェルプレートの底部(又はプレート内に置かれたビーズ)に繋ぐ、標準的な蛍光発生(flurogenic)アッセイを用いることができる。ヒストンデメチラーゼ緩衝液A中でのKDM1A酵素のインキュベーション後、脱メチル化ヒストン基質を、蛍光(fluor)又は検出できる他のいくつかの薬剤にコンジュゲートされた脱メチル化H3K4基質に特異的な抗体を使用して検出することができる。そのアッセイ方法の変法は、ヒストンのメチル化バージョンに指向される抗体を使用し、ここで基質の量は、酵素とのインキュベーションの前後に定量化される。さらに別のバージョンの同様のアッセイは、検出の蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)システムを使用し、ここで、メチル化バージョンを認識する抗体は、フルオロフォア(ドナー)が付着されている実体、例えばビーズ、又は大きい担体分子にコンジュゲートされ又は別様に連結され、フルオロフォア(アクセプター)が基質に連結された実体に結合される。

【0604】

あるいは、KDM1A反応中のH₂O₂の生成を蛍光測定的に検出することができる。この系では、基質、補助因子及び酵素に曝露した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)の蛍光発生基質としてADHP(10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジン)を使用して、HDMアッセイ緩衝液中でH₂O₂の生成を検出する。ADHP(Amplex Red試薬としても知られている)は、HRPのための最も安定で感受性のある蛍光発生基質である。蛍光生成物は、レゾルフィンである。感受性は、10⁻¹⁵ Mもの少ない標的タンパク質であり得る。シグナルは、蛍光マイクロプレートリーダーを使用して、各々530~560 nm及び590 nmの励起波長及び発光波長で読み取る。

【0605】

加えて、KDM1A反応は、KDM1Aの活性に影響を及ぼし得る他の因子を含み得る。このような因子には、例えば、KDM1A又はKDM1A含有複合体に関連することが知られているタンパク質として、CoREST、NuRD複合体、DNMT1、HDAC1、HDAC2、及びHDAC3が含まれ得る。鋳型に対する特異性、基質、 K_m 、 K_{cat} 、又はFAD濃度に対する感受性を含む、KDM1A活性のあらゆる側面に影響を与える相互作用を分析することができる。例えば、KDM1AとCoRESTとの間のインビトロ相互作用アッセイは、組換えKDM1A（例えば、10mg）とCoREST（例えば、5mg）とを加え、混合し、4～8℃で1時間インキュベートし、20mM Tris-HCl (pH 7.9)、500mM KCl、10%グリセロール、0.2mM EDTA、1mMジチオトレイトール、0.1% Nonidet P40及び0.2mMフェニルメチルスルホニルフロリドを含む緩衝液中でSuperdex 200ゲル濾過カラムによって分画し、次いで銀染色によって分析して行うことができる。

10

【0606】

モノヌクレオソームをKDM1A及びCoRESTと共免疫沈降させるために、ヌクレオソーム（1.5mg）を小球菌ヌクレアーゼで消化し、0.1% NP40を含むHDM緩衝液A中で、組換えKDM1A（例えば、1mg）、CoREST（例えば、500ng）、又は両方のタンパク質と共に4～8℃で1時間インキュベートすることができる。親和性樹脂に付着したKDM1A又はCoRESTに指向される抗体を添加し、0.1% NP40を含むHDM緩衝液Aで十分に洗浄した後、結合したタンパク質を洗浄緩衝液で溶出する。KDM1A活性は、溶出液中でアッセイすることができ、又はKDM1Aの濃度は、定量的ウェスタンブロッティングによって決定することができる。

20

【0607】

化合物を、100 μ Mで開始する2連の3倍連続希釈を用いて、10用量IC₅₀モード蛍光カップリング酵素アッセイで試験した。10 μ MヒストンH3（1-21）K4me2ペプチド基質に対するLSD1のデメチラーゼ活性の結果としてのFAD依存性H₂O₂の生成を、HRP及びAmplex Redとカップリングしてレゾルフィンを得ることによって測定した（蛍光は、EnVision, Perkin Elmer上でEx/Em=535/590nmで測定）。結果を以下の表1に示す。

【0608】

30

40

50

【表 1】

表1. LSD1活性

実施例番号	RB LSD1 平均, nM
1	2
2	28
3	7
4	7
5	12
6	N.D.
7	16
8	48
9	6
10	300
11	7
12	7
13	6
14	10
15	19
16	9
17	4
18	3
19	0.7
20	6
21	0.6
22	2
23	9
24	91

【表 2】

25	10
26	4
27	17
28	6
29	2
30	2
31	4
32	9
33	17
34	11
35	11
36	13
37	24
38	7
39	12
40	78
41	24
42	18
43	< 0.1
44	6
45	18
46	7
47	9
48	15

【0610】

本明細書に引用される米国又は外国の全ての参考文献、特許又は出願は、あたかもそれらの全体が本明細書に書かれているように、参照により本明細書に組み込まれる。いずれかの矛盾が生じた場合は、本明細書に文字通り開示される内容が優先する。

【0611】

前述の記載から、当業者は、本開示の本質的な特徴を容易に確認することができ、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な用法及び状態に適合するように本開示の様々な変更及び修正を行うことができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	
		C 0 7 D	417/04	

(72)発明者 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, デビー コート 2 7 2 9
セラトカ, カサンドラ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, デビー コート 2 7 2 9
(72)発明者 クレア, マイケル
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, デビー コート 2 7 2 9
(72)発明者 レインホフ, ジュニア, ヒュー, ワイ.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, デビー コート 2 7 2 9

審査官 三須 大樹

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 1 9 7 8 1 (J P, A)
特表 2 0 1 0 - 5 3 1 3 4 5 (J P, A)
特開 2 0 1 7 - 0 3 9 7 4 0 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 5 2 1 6 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 7 / 1 1 6 5 5 8 (W O, A 1)
C-H activation enables a rapid structur-activity relationship study of arylcyclopropyl amines
for potent and selective LSD1 inhibitors, Organic & Biomolecular Chemistry, 2016年, Vo
l.14 No.36, p.8576-8585

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)