

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5271897号
(P5271897)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/501 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/501

請求項の数 9 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-512682 (P2009-512682)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月29日 (2007. 5. 29)
 (65) 公表番号 特表2009-538897 (P2009-538897A)
 (43) 公表日 平成21年11月12日 (2009. 11. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/050300
 (87) 国際公開番号 W02007/138355
 (87) 国際公開日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)
 審査請求日 平成22年5月18日 (2010. 5. 18)
 (31) 優先権主張番号 0610670. 2
 (32) 優先日 平成18年5月31日 (2006. 5. 31)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0707359. 6
 (32) 優先日 平成19年4月17日 (2007. 4. 17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 501209427
 イステイチュート・デイ・リチエルケ・デ
 イ・ビオロジア・モレコラーレ・ピ・アン
 ジエレッツェイ・エツセ・エルレ・エルレ
 イタリア国, ローマ, チアピ 00189
 , ビア・ビトルリアーノ 151
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

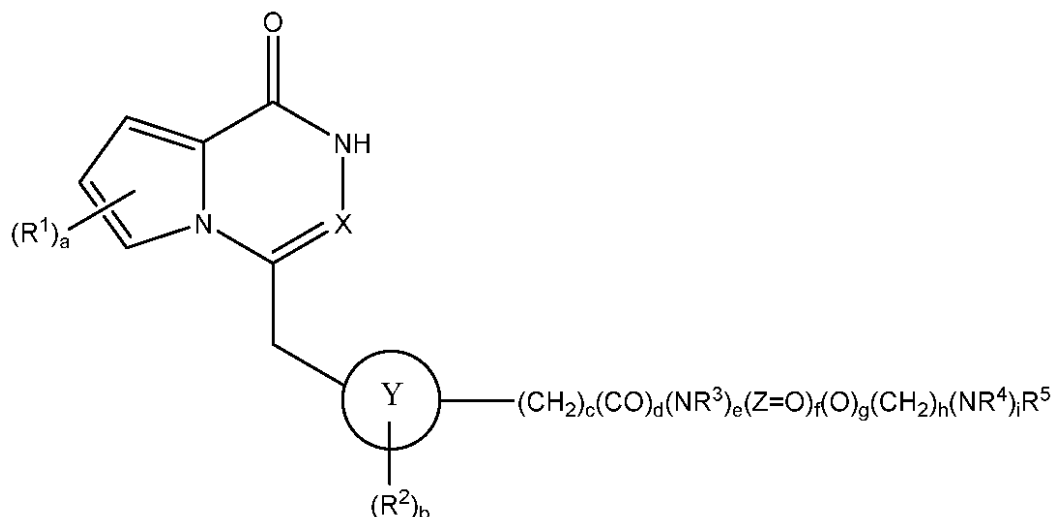
(54) 【発明の名称】 ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) の阻害剤としての、ピロロ [1, 2-a]
 ピラジン-1 (2H) -オン及びピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1 (2H)

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(I)

[式中、

- a は、0、1、2 又は 3 であり；
 b は、0、1、2 又は 3 であり；
 c は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；
 d は、0 又は 1 であり；
 e は、0 又は 1 であり；
 f は、0 又は 1 であり；
 g は、0 又は 1 であり；
 h は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；
 i は、0 又は 1 であり；
 X は、N 又は CH であり；

20

Y は、フェニル、5 員の不飽和ヘテロ環（これは、独立して O、N 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）又は 6 員の不飽和ヘテロ環（これは、1、2、3 又は 4 個の窒素原子を含む）であり；

30

Z は、C 又は SO であり；

各 R¹ は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁-6 アルキル、ハロ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ又はハロ C₁-6 アルコキシであり；

各 R² は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁-6 アルキル、ハロ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ又はハロ C₁-6 アルコキシであり；

R³ は、水素又は C₁-6 アルキルであり；

R⁴ は、水素又は C₁-6 アルキルであり；

40

R⁵ は、水素、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₂-10 アルケニル、ハロ C₁-6 アルキル、ヒドロキシ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルカルボニル、C₁-6 アルコキシ、ハロ C₁-6 アルコキシ、C₁-6 アルコキシカルボニル、カルボキシ、ニトロ或いは C₆-10 アリール；C₆-10 アリールオキシ；C₆-10 アリールカルボニル；C₃-10 シクロアルキル；4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）；5 若しくは 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、N、O 及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 個の原子を含む）；5 員の芳香族ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）；6 員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の窒素原子を含む）；又は 7 ~ 13 員の不飽和、部分飽和若しく

50

は飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 $A - (C R^9 R^{10})_q R^6$ より独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

各Aは独立して、直接結合、O、 $(CH_2)_s (C=O)_t$ 、 $(C=O)NR^7$ 、 $NR^7 (C=O)$ 、 $(C=O)O$ 、 $O(C=O)$ 、 $(C=S)NR^7$ 、 NR^7 又は $S(O)_r$ であり；

各qは独立して、0、1、2、3又は4であり；

rは、0、1又は2であり；

sは、0、1、2又は3であり；

tは、1又は2であり；

各 R^6 は独立して、

ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ或いは C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール；4員の飽和ヘテロ環（これは、1個のN原子を含む）；5若しくは6員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2又は3個の原子を含む）；5員の芳香族ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも1個までがO又はSである）；6員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2若しくは3個の窒素原子を含む）；又は7～10員の不飽和、部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、N、O及びSより独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 R^8 より独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；または

Aが直接結合であり、qが0の場合は、 R^6 は、オキソとなってもよく；

R^7 は、水素又は R^6 であり；

各 R^8 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $-O(C=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)OC_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{6-10} アリール、5員の芳香族ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも1個までがO又はSである）又は6員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2若しくは3個の窒素原子を含む）であり；これらの環はいずれも、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R^9 及び R^{10} の各々は独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又はハロ C_{1-6} アルキルである]で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項2】

式II：

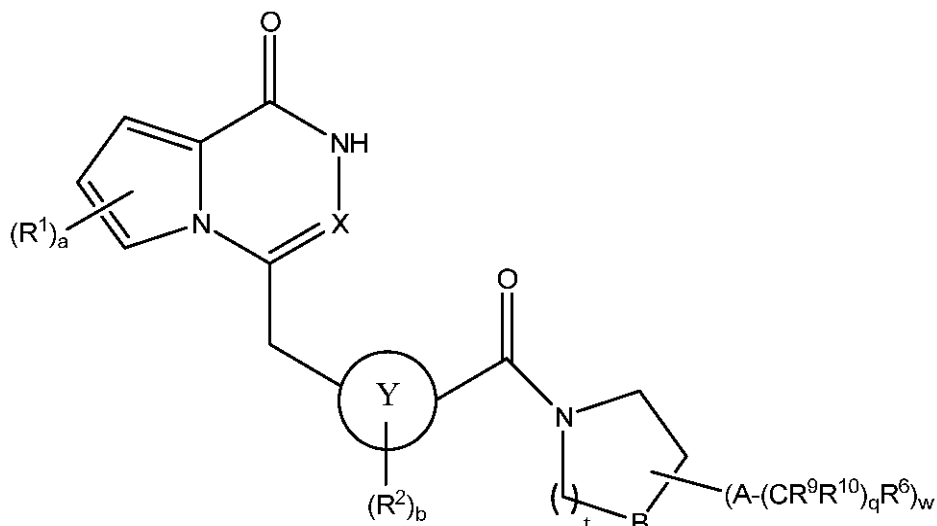
10

20

30

40

【化 2】



10

(II)

[式中、

a、b、q、A、R¹、R²、R⁶、R⁹、R¹⁰、X 及び Y は、請求項 1 に定義のとおりであり；

t は、0、1、2 又は 3 であり；

t が 0 である場合は、B は CH₂ であり；

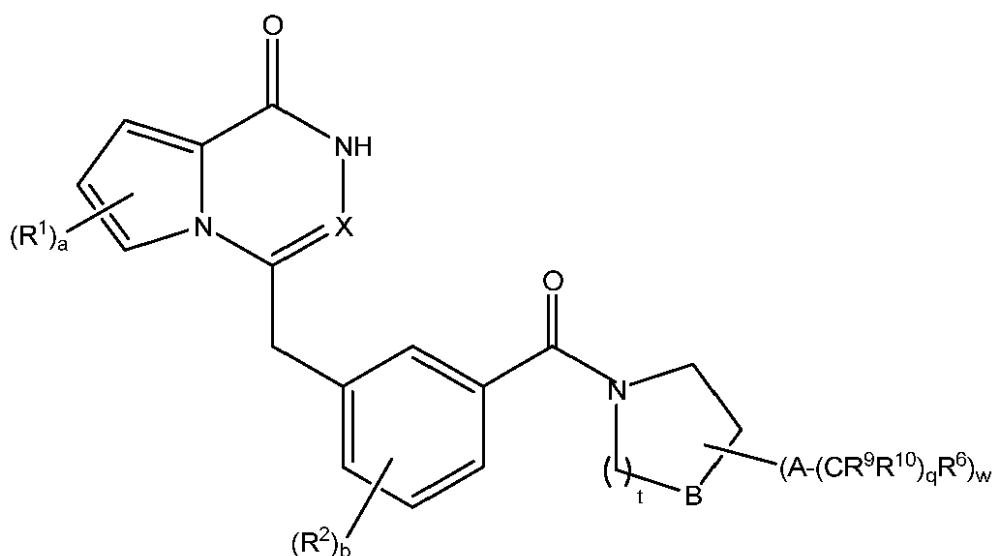
t が 1、2 又は 3 である場合は、B は、CH₂、NH 又は O であり；

w は、0、1、2 又は 3 である] で示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項 3】

式 III :

【化 3】



30

40

(III)

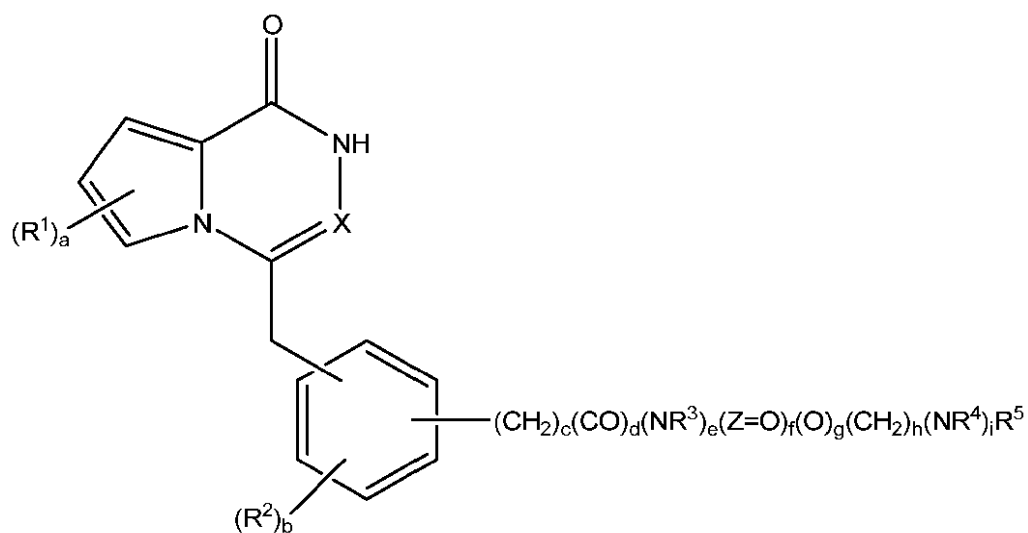
[式中、a、b、q、t、w、A、B、R¹、R²、R⁶、R⁹、R¹⁰、X 及び Y は、請求項 2 に定義のとおりである] で示される請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項 4】

50

式 I V :

【化 4】



10

(IV)

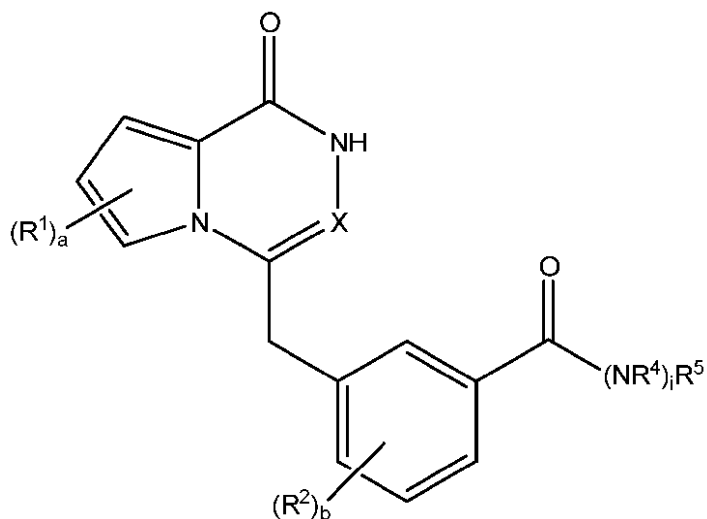
[式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 及び Z は、請求項 1 に定義のとおりである] で示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

20

【請求項 5】

式 V I :

【化 5】



30

(VI)

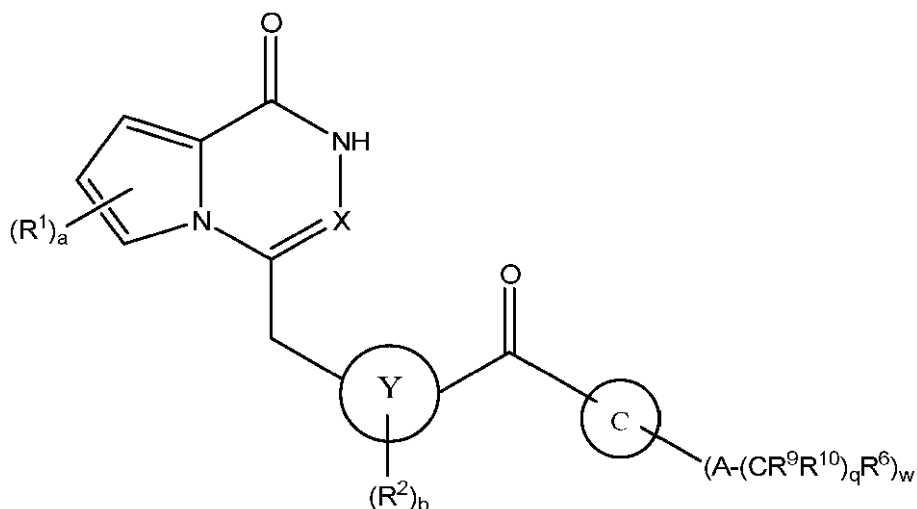
[式中、 a 、 b 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び X は、請求項 1 に定義のとおりである] で示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項 6】

式 V I I :

40

【化 6】



10

(VII)

[式中、

a、b、q、A、R¹、R²、R⁶、R⁹、R¹⁰、X 及び Y は、請求項 1 に定義のとおりであり；

20

w は、0、1、2 又は 3 であり；

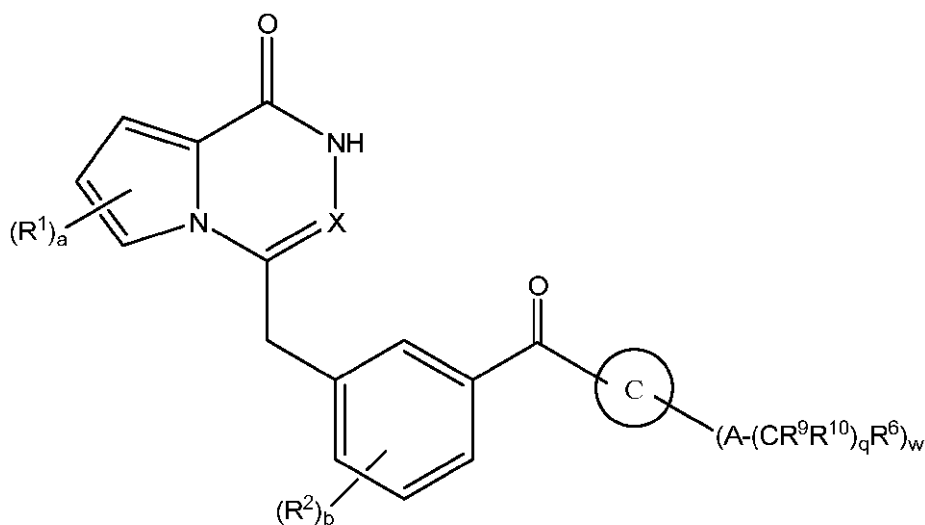
C は、4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）、5 若しくは 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2 又は 3 個の原子を含む）又は 7 ~ 13 員の部分飽和若しくは飽和ヘテロ環式環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む）である] で示される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項 7】

式 V I I I :

【化 7】

30



40

(VIII)

[式中、

a、b、q、R¹、R²、R⁶、R⁹、R¹⁰、A 及び X は、請求項 1 に定義のとおりであり；

50

wは、0、1、2又は3であり；

Cは、4員の飽和ヘテロ環（これは、1個のN原子を含む）、5若しくは6員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2又は3個の原子を含む）又は7～13員の部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む）である」で示される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項8】

XがCHである、前記の請求項のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【請求項9】

R²がフッ素である、前記の請求項のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、これまでは、ポリ(ADP-リボース)シンターゼ及びポリ(ADP-リボシル)トランスフェラーゼとしても知られる、酵素ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤である、ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン及びピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1(2H)-オン誘導体に関する。本発明の化合物は、DNA修復経路に特定の欠陥を有する腫瘍において単独療法として、また特定のDNA損傷剤、例えば、抗がん剤及び放射線療法の増強剤として有用である。さらに、本発明の化合物は、細胞壊死(卒中及び心筋梗塞における)を低減するのに、炎症及び組織傷害をダウンレギュレートするのに、レトロウイルス感染を治療するのに、及び化学療法の毒性から保護するのに有用である。

【背景技術】

【0002】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)は、PARP触媒ドメインを含む18種のタンパク質からなるスーパーファミリーを構成している(バイオエッセイ(Bioessays)(2004)26:1148)。これらのタンパク質は、PARP-1、PARP-2、PARP-3、タンキラーゼ-1、タンキラーゼ-2、vaultPARP及びTiPARPを含む。PARP-1は、基本メンバーであり、3主要ドメイン:2つのジンクフィンガーを含むアミノ(N)末端DNA結合ドメイン(DBD)と、自己修飾ドメインと、カルボキシ(C)末端触媒ドメインとからなる。

【0003】

PARPは、NAD⁺を、ニコチンアミド及びADP-リボースに切断して、標的タンパク質、例えば、トポイソメラーゼ、ヒストン及びPARP自身上に長い、分岐したADP-リボースポリマーを形成する、核及び細胞質酵素である(バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical Biophysical Research Communications)(1998)245:1-10)。

【0004】

ポリ(ADP-リボシル)化は、いくつかの生物学的プロセス、例えば、DNA修復、遺伝子転写、細胞周期進行、細胞死、クロマチン機能及びゲノム安定性に関与している。

【0005】

PARP-1及びPARP-2の触媒活性は、DNA鎖切断によって即時に刺激されることがわかっている(ファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:25-33参照のこと)。DNA損傷に応じて、PARP-1は、単一の及び二重のDNAニックと結合する。正常な生理学的条件下では、最小のPARP活性しかないが、DNAが損傷すると、最大500倍のPARP活性の即時活性化が起こる。PARP-1及びPARP-2は、両方とも、DNA鎖中断を検

10

20

30

40

50

出し、ニックセンサーとして作用し、転写を停止するための迅速なシグナルを提供し、損傷部位のDNA修復に必要とされる酵素を補充する。がん治療に対する放射線療法及び多数の化学療法的アプローチは、DNA損傷を誘導することによって作用するので、PARP阻害剤は、がん治療のための化学及び放射増感剤として有用である。PARP阻害剤は、低酸素性腫瘍細胞の放射線感作において有効であると報告されている(US5,032,617、US5,215,738及びUS5,041,653)。

【0006】

PARPの生物学的作用のほとんどは、標的タンパク質の特性及び機能に影響を及ぼす、このポリ(ADP-リボシル)化プロセスに；ポリ(ADP-リボシル)化タンパク質から切断されると、別個の細胞作用を付与するPARオリゴマーに；機能的複合体を形成するPARPの、核タンパク質との物理的結合に；その基質NAD⁺の細胞レベルの低下に関連している(ネイチャー・レビュー(Nature Review)(2005)4:421-440)。

10

【0007】

PARPは、DNA修復に関与しているのに加え、細胞死の媒介物質としても作用し得る。病的状態、例えば、虚血及び再灌流障害におけるその過度の活性化は、細胞内NAD⁺の実質的な枯渇をもたらす場合があり、これが、いくつかのNAD⁺依存性代謝経路の機能障害につながることもあり、また、細胞死をもたらす(ファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:44-59参照のこと)。PARP活性化の結果として、NAD⁺レベルは、大幅に低下する。大量のDNA損傷を受けている細胞では、大規模なPARP活性化が、NAD⁺の深刻な枯渇をもたらす。ひとたび、ポリ(ADP-リボース)が形成されると、構成的に活性なポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ(PARG)によって迅速に分解されるので、ポリ(ADP-リボース)の短い半減期は、迅速なターンオーバー速度をもたらす。PARP及びPARGは、多量のNAD⁺を、ADP-リボースに変換するサイクルを形成し、正常レベルの20%未満へのNAD⁺及びATPの低下を引き起こす。このようなシナリオは、酸素の欠乏が細胞エネルギーの出力をすでに徹底的に危うくしている虚血の間は特に有害である。再灌流の際の、その後のフリーラジカル生成が、組織損傷の主因であると推測される。虚血及び再灌流の間に、多数の臓器でよくあるATPの低下の一端は、ポリ(ADP-リボース)ターンオーバーによるNAD⁺枯渇と関連している可能性がある。したがって、PARP阻害は、細胞エネルギーレベルを保ち、それによって、発作後の虚血組織の生存を増強すると思われる。したがって、PARPの阻害剤である化合物は、PARP媒介性細胞死に起因する状態、例えば、卒中、外傷及びパーキンソン病などの神経学的状態を治療するのに有用である。

20

30

【0008】

PARP阻害剤は、BRCA-1及びBRCA-2欠損腫瘍の特異的死滅にとって有用であると実証されている(ネイチャー(Nature)(2005)434:913-916及び917-921；並びにキャンサー・バイオロジー・アンド・セラピー(Cancer Biology & Therapy)(2005)4:934-936)。

【0009】

PARP阻害剤は、ATM、DNA__PK又はKu80に欠陥のある細胞を死滅させることにおいて選択的であると実証されている(ヌクレック・アシッド・リサーチ(Nucleic Acid Research)(2006)34:1685-1691)。

40

【0010】

PARP阻害剤は、抗がん剤(ファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:25-33)、例えば、シスプラチン及びカルボプラチンの白金化合物の効力を増強するとわかっている(キャンサー・ケモセラピー・アンド・ファルマコロジー(Cancer Chemotherapy and Pharmacology)(1993)33:157-162及びモレキュラー・キャンサー・セラピー(Molecular Cancer Therapy)(200

50

3) 2: 371 - 382)。PARP阻害剤は、イリノテカン及びトポテカンなどのトポイソメラーゼⅠ阻害剤の抗腫瘍活性を増大させるとわかっており（モレキュラー・キャンサー・セラピー（Molecular Cancer Therapy）（2003）2: 371 - 382；及びクリニカル・キャンサー・リサーチ（Clinical Cancer Research）（2000）6: 2860 - 2867）、これはin vivoモデルで実証されている（ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート（Journal of National Cancer Institute）（2004）96: 56 - 67）。

【0011】

PARP阻害剤は、テモゾロミド（TMZ）の細胞傷害作用及び抗増殖作用に対する感受性を回復させることがわかっている（カレント・メディシナル・ケミストリー（Current Medicinal Chemistry）（2002）9: 1285 - 1301及びメディシナル・ケミストリー・レビューズ・オンライン（Medicinal Chemistry Reviews Online）（2004）1: 144 - 150参照のこと）。これは、いくつかのin vitroモデルで（ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）（1995）72: 849 - 856；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）（1996）74: 1030 - 1036；モレキュラー・ファルマコロジー（Molecular Pharmacology）（1997）52: 249 - 258；ロイケミア（Leukemia）（1999）13: 901 - 909；グリア（Glia）（2002）40: 44 - 54；及びクリニカル・キャンサー・リサーチ（Clinical Cancer Research）（2000）6: 2860 - 2867及び（2004）10: 881 - 889）、並びにin vivoモデルで（ブラッド（Blood）（2002）99: 2241 - 2244；クリニカル・キャンサー・リサーチ（Clinical Cancer Research）（2003）9: 5370 - 5379及びジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート（Journal of National Cancer Institute）（2004）96: 56 - 67）実証されている。PARP阻害剤はまた、選択的N3 - アデニンメチル化剤、例えば、MeOSO₂（CH₂） - レキシトロプシン（Me - Lex）によって誘導される壊死の出現を防ぐことがわかっている（ファルマコロジカル・リサーチ（Pharmacological Research）（2005）52: 25 - 33）。

【0012】

PARP阻害剤は、放射線増感剤として作用することがわかっている。PARP阻害剤は、おそらくは、DNA鎖分解再結合を妨げるその能力によって、またいくつかのDNA損傷シグナル伝達経路に影響を及ぼすことによって、（低酸素性）腫瘍細胞を放射線感作することにおいて有効であると、また、腫瘍細胞が、放射線療法後にDNAの致死性となりうる損傷（ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）（1984）49（付録VI）: 34 - 42；及びインターナショナル・ジャーナル・オブ・ラディエーション・バイオロジー（International Journal of Radiation Biology）（1999）75: 91 - 100）及び亜致死性の損傷（クリニカル・オンコロジー（Clinical Oncology）（2004）16（1）: 29 - 39）から回復するのを妨げるのに有効であると報告されている。

【0013】

PARP阻害剤はまた、急性及び慢性心筋疾患を治療するのに有用であるとわかっている（ファルマコロジカル・リサーチ（Pharmacological Research）（2005）52: 34 - 43参照のこと）。例えば、ウサギにおいて、PARP阻害剤の単回の注射によって、心臓又は骨格筋の虚血及び再灌流によって引き起こされた梗塞サイズが減少したということが実証されている。これらの研究では、閉塞の1分前か、

10

20

30

40

50

再灌流の1分前のいずれかの、3-アミノ-ベンズアミド(10mg/kg)の単回の注射が、心臓において梗塞サイズを同様に減少させ(32~42%)、もう1つのPARP阻害剤である1,5-ジヒドロキシイソキノリン(1mg/kg)は梗塞サイズを同程度に減少させた(38~48%)。これらの結果によって、PARP阻害剤が、それまでの虚血性心臓又は骨格筋組織の再灌流障害を救助し得ると想定することは道理にかなったものとなる(PNAS(1997)94:679-683)。同様の知見は、ブタにおいても(ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(European Journal of Pharmacology)(1998)359:143-150及びアナリス・オブ・ソラシス・サージェリー(Annals of Thoracic Surgery)(2002)73:575-581)及びイヌにおいても(ショック(Shock)(2004)21:426-32)報告されている。

10

【0014】

PARP阻害剤は、特定の血管疾患、敗血症性ショック、虚血性傷害及び神経毒性を治療するのに有用であると実証されている(バイオケミカル・バイオフィジオロジー・アクタ(Biochimical Biophysics Acta)(1989)1014:1-7;ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(Journal of Clinical Investigation)(1997)100:723-735)。DNAにおける鎖の分解を導き、その後、PARPによって認識される酸素ラジカルDNA損傷は、PARP阻害剤研究によって示されるような病状の主要な要因である(ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス・リサーチ(Journal of Neuroscience Research)(1994)39:38-46及びPNAS(1996)93:4688-4692)。PARPはまた、出血性ショックの発生において役割を果たすことが実証されている(PNAS(2000)97:10203-10208)。

20

【0015】

PARP阻害剤は、炎症疾患の治療にとって有用であると実証されている(ファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:72-82及び83-92参照のこと)。

【0016】

哺乳類細胞の効果的なレトロウイルス感染は、PARP活性の阻害によってブロックされるということも実証されている。組換えレトロウイルスベクター感染のこのような阻害は、種々の異なる細胞種において起こることがわかっている(ジャーナル・オブ・ビロロジ(Journal of Virology)(1996)70(6):3992-4000)。したがって、PARPの阻害剤は、抗ウイルス治療において、またがん治療において使用するよう開発されてきた(WO91/18591)。

30

【0017】

In vitro及びin vivo実験によって、PARP阻害剤は、自己免疫疾患、例えば、I型糖尿病及び糖尿病性合併症の治療又は予防のために使用できるということが実証されている(ファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:60-71)。

40

【0018】

PARP阻害は、ヒト線維芽細胞における経時特性の発生を遅延させると推測されている(バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochemical Biophysical Research Communications)(1994)201(2):665-672及びファルマコロジカル・リサーチ(Pharmacological Research)(2005)52:93-99)。これは、テロメア機能の制御においてPARPが果たす役割と関連していることもあり得る(ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genetics)、(1999)23(1):76-80)。

【0019】

50

今までの、大部分のPARP阻害剤は、酵素のニコチンアミド結合ドメインと相互作用し、 NAD^+ に関して競合阻害剤として振る舞う（Expert Opinion on Therapeutic Patents）（2004）14：1531 - 1551）。ニコチンアミド構造類似体、例えば、ベンズアミド及び誘導体が、PARP阻害剤として調べられるべき第1の化合物の中にあった。しかし、これらの分子には弱い阻害活性しかなく、PARP阻害とは関連のないその他の作用を有する。したがって、PARP酵素の強力な阻害剤を提供する必要がある。

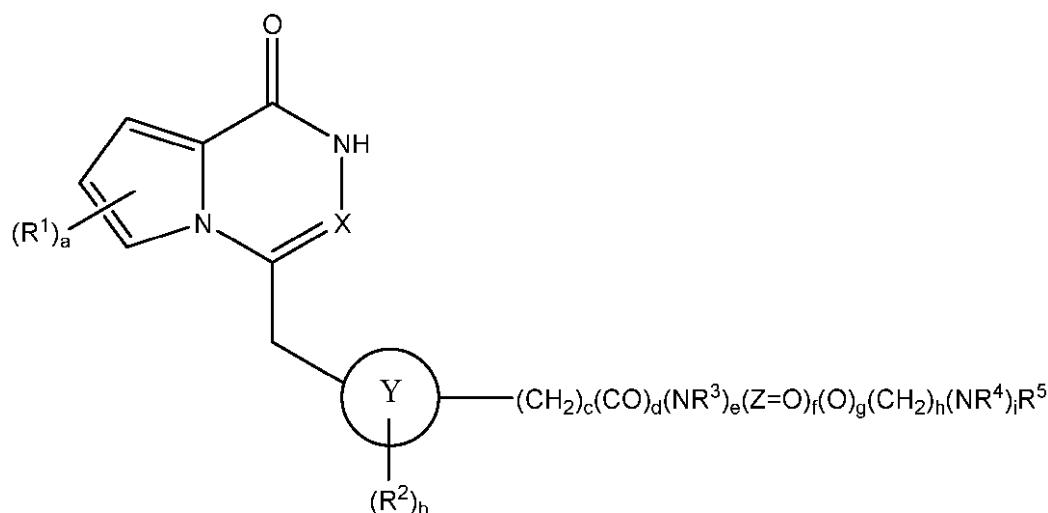
【発明の開示】

【0020】

本発明の化合物は、ポリ（ADP - リボース）ポリメラーゼ（PARP）の阻害において有用である。それらは、PARP - 1及び/又はPARP - 2の阻害剤として特に有用である。本発明は、式I：

【0021】

【化1】



(I)

【0022】

[式中、

- a は、0、1、2 又は 3 であり；
- b は、0、1、2 又は 3 であり；
- c は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；
- d は、0 又は 1 であり；
- e は、0 又は 1 であり；
- f は、0 又は 1 であり；
- g は、0 又は 1 であり；
- h は、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；
- i は、0 又は 1 であり；
- X は、N 又は CH であり；

Y は、フェニル、5 員の不飽和ヘテロ環（これは、独立して O、N 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）又は 6 員の不飽和ヘテロ環（これは、1、2、3 又は 4 個の窒素原子を含む）であり；

Z は、C 又は SO であり；

各 R^1 は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又はハロ C_{1-6} アルコキシであり；

各 R^2 は独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又はハロ C_{1-6} アルコキシであり；

R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^4 は、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、水素、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、ニトロ或いは C_{6-10} アリール； C_{6-10} アリールオキシ； C_{6-10} アリールカルボニル； C_{3-10} シクロアルキル；4員の飽和ヘテロ環（これは、1個のN原子を含む）；5若しくは6員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2又は3個の原子を含む）；5員の芳香族ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも1個までがO又はSである）；6員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2又は3個の窒素原子を含む）；又は7～13員の不飽和、部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 $A - (CR^9R^{10})_q R^6$ より独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

各Aは独立して、直接結合、O、 $(CH_2)_s (C=O)_t$ 、 $(C=O)NR^7$ 、 $NR^7 (C=O)$ 、 $(C=O)O$ 、 $O(C=O)$ 、 $(C=S)NR^7$ 、 NR^7 又は $S(O)_r$ であり；

各qは独立して、0、1、2、3又は4であり；

rは、0、1又は2であり；

sは、0、1、2又は3であり；

tは、1又は2であり；

各 R^6 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル)アミノ或いは C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール；4員の飽和ヘテロ環（これは、1個のN原子を含む）；5若しくは6員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2又は3個の原子を含む）；5員の芳香族ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも1個までがO又はSである）；6員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2又は3個の窒素原子を含む）；又は7～10員の不飽和、部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 R^8 より独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R^7 は、水素又は R^6 であり；

各 R^8 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $-O(C=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)OC_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ、 C_{6-10} アリール、5員の芳香族ヘテロ環（これは、独立してN、O及びSより選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも1個までがO又はSである）又は6員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2又は3個の窒素原子を含む）であり；これらの環はいずれも、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

R^9 及び R^{10} の各々は独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又はハロ C_{1-6} アルキルである]

10

20

30

40

50

で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【0023】

一実施態様では：

各 R^8 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $-O(C=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)OC_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{6-10} アリール、5 員の芳香族ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）又は 6 員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の窒素原子を含む）であり；これらの環はいずれも、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；かつ

R^9 及び R^{10} の各々は独立して、水素、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルキルである。

【0024】

上記の実施態様の各々の一実施態様では：

R^5 は、水素、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、ニトロ或いは C_{6-10} アリール； C_{6-10} アリールオキシ； C_{6-10} アリールカルボニル； C_{3-10} シクロアルキル；4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）；5、6 若しくは 7 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の N 原子と、0 又は 1 個の O 原子を含む）；5 員の芳香族ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）；6 員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の窒素原子を含む）；又は 7 ~ 10 員の不飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 $A-(CH_2)_q R^6$ より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

各 A は独立して、直接結合、O、 $C=O$ 、 $(C=O)NR^7$ 、 $NR^7(C=O)$ 、 $(C=O)O$ 、 $O(C=O)$ 、 $(C=S)NR^7$ 、 NR^7 又は $S(O)_r$ であり；

各 R^6 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル或いは C_{6-10} アリール、4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）；5、6 若しくは 7 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の N 原子と、0 又は 1 個の O 原子を含む）；5 員の芳香族ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）；6 員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の窒素原子を含む）；又は 7 ~ 10 員の不飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む）である環であり；これらの環はいずれも、 R^8 より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく；

各 R^8 は独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-O(C=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)OC_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{6-10} アリール、5 員の芳香族ヘテロ環（これは、N、O 及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含むが、該ヘテロ原子のうち多くとも 1 個までが O 又は S である）又は 6 員の芳香族ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の窒素原子を含む）であり；

R^9 及び R^{10} の各々は、水素であり；かつ

すべてのその他の変数は、上記で定義のとおりであり、又はその薬理学的に許容され得る塩若しくは互変異性体である。

【 0 0 2 5 】

－実施態様では、a は、0、1 又は 2 である。別の実施態様では、a は 0 である。

【 0 0 2 6 】

－実施態様では、b は 1 である。

【 0 0 2 7 】

－実施態様では、R¹ は、ハロゲン又は C₁ - 6 アルキルである。

【 0 0 2 8 】

別の実施態様では、R¹ は、フルオロ C₁ - 3 アルキル又はハロゲンである。

【 0 0 2 9 】

－実施態様では、R¹ はハロゲン、例えば、塩素である。さらなる R¹ 基としては、C₁ - 6 アルキル、例えば、メチルである。

【 0 0 3 0 】

－実施態様では、R² は、フルオロ C₁ - 3 アルキル又はハロゲンである。

【 0 0 3 1 】

－実施態様では、R² は、ハロゲン、例えば、フッ素又は塩素である。

【 0 0 3 2 】

特定の R² 基としては、フッ素である。

【 0 0 3 3 】

－実施態様では、X は C H である。別の実施態様では、X は N である。

【 0 0 3 4 】

－実施態様では、Y は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル又はチエニルである。別の実施態様では、Y は、フェニル又はピリジニルである。特定の Y 基としては、フェニルである。

【 0 0 3 5 】

－実施態様では、c は 0 である。

【 0 0 3 6 】

－実施態様では、d は 1 である。

【 0 0 3 7 】

－実施態様では、e は 0 である。別の実施態様では、e は 1 である。

【 0 0 3 8 】

特定の R³ 基としては、水素及びメチルである。

【 0 0 3 9 】

－実施態様では、f は 0 である。別の実施態様では、f は 1 である。

【 0 0 4 0 】

－実施態様では、Z は C である。

【 0 0 4 1 】

－実施態様では、g は 0 である。

【 0 0 4 2 】

－実施態様では、h は 0、1、2 又は 3 である。別の実施態様では、h は 0 である。

【 0 0 4 3 】

－実施態様では、i は 0 である。

【 0 0 4 4 】

特定の R⁴ 基としては、水素及びメチルである。

【 0 0 4 5 】

－実施態様では、r は 2 である。

【 0 0 4 6 】

－実施態様では、s は、0、1 又は 2 である。別の実施態様では、s は、0 又は 1 である。

【 0 0 4 7 】

－実施態様では、t は 1 である。別の実施態様では、t は 2 である。

【 0 0 4 8 】

－実施態様では、 s は 0 であり、 t は 1 である。

【 0 0 4 9 】

－実施態様では、 R^5 が環である場合は、1、2 又は 3 個の独立して選択される $A - (C R^9 R^{10})_q R^6$ 基で置換されていてもよい。別の実施態様では、 R^5 環は、非置換であるか、一置換又は二置換されている。別の実施態様では、 R^5 が環である場合は、非置換であるか、一置換されている。

【 0 0 5 0 】

－実施態様では、 R^6 が環である場合は、 R^8 より独立して選択される 1、2 又は 3 個の基で置換されていてもよい。特に、 R^6 環は、非置換であるか、一置換又は二置換されている。

10

【 0 0 5 1 】

－実施態様では、 R^5 は、4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）、5 若しくは 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2 又は 3 個の原子を含む）又は 7 ~ 13 員の部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立して N、O 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む）であり、これらの環はいずれも、 $A - (C R^9 R^{10})_q R^6$ より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。

【 0 0 5 2 】

－実施態様では、 R^5 は、4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）又は 5、6 若しくは 7 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、1、2 又は 3 個の N 原子と、0 又は 1 個の O 原子を含む）であり、これらの環はいずれも、 $A - (C H_2)_q R^6$ より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。

20

【 0 0 5 3 】

－実施態様では、 R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル或いはジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピペラジニル、ジアゼパニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、シクロヘキシル、ジアゾニアビシクロ[4.2.1]ノナニル、トリアゾナニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、ジヒドロイソキノリニル、ジアゾニアスピロ[4.5]デカニル、ジアゾニアスピロ[3.5]ノナニル、ジアゾニアスピロ[5.5]ウンデカニル又はテトラヒドロナフチリジニルである環であり；これらの環はいずれも、 $A - (C R^9 R^{10})_q R^6$ より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。さらなる R^5 環として、ジアザビシクロ[3.2.1]オクチル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、トリアザスピロ[4.5]デカニル、ヘキサヒドロピリド[4,3-b]インドリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジニル、テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジニル、スピロ[アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン]ピロリジニル、テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル及びテトラヒドロ[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジニルがあり；これらの環はいずれも、 $A - (C R^9 R^{10})_q R^6$ より独立して選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。

30

40

【 0 0 5 4 】

－実施態様では、 R^7 は水素である。

【 0 0 5 5 】

－実施態様では、 A は、直接結合、 CO 又は NH である。別の実施態様では、 A は、直接結合又は CO である。これらの実施態様のさらなる基としては $(C=O)O$ である。

【 0 0 5 6 】

特定の A 基としては、直接結合、 $C=O$ 、 SO_2 、 $C=O)NH$ 、 $CH_2(C=O)$ 、 $(C=O)_2$ 、 O 及び $(C=O)O$ である。さらなる特定の A 基としては、 NH である。

【 0 0 5 7 】

50

一実施態様では、 q は、0、1 又は 2 である。別の実施態様では、 q は 0 である。

【0058】

一実施態様では、 R^6 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、(C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ或いはピペリジニル、フェニル、ピリジニル、イソキノリニル、シクロペンチル、ジヒドロインデニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、ピリミジニル、シクロヘキシル、モルホリニル、ベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリニル、イミダゾリル、テトラゾリル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピロリジニル、シクロプロピル、トリアゾリル又はアゼチジニルである環であり；これらの環はいずれも、 R^8 より独立して選択される 1 個以上の基で置換されてい

10

【0059】

別の実施態様では、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルである。

【0060】

一実施態様では、 R^8 は、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル或いはフェニル又はピリジニルである環であり、これらの環はいずれも、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される 1 個以上の基で置換されてい

20

【0061】

一実施態様では、 R^8 が環である場合は、1、2 又は 3 個の独立して選択される基で置換されてい

【0062】

R^8 環上の特定の置換基としては、ハロ C_{1-6} アルキル、例えば、トリフルオロメチルである。

30

【0063】

特定の R^8 基としては、フルオロ、メトキシ、クロロ、オキソ、トリフルオロメチル、シアノ、アセチル、メチル、(トリフルオロメチル) フェニル、ピリジニル、エトキシカルボニル、ニトロ及びヒドロキシである。さらなる特定の R^8 基としては、(メチルスルホニル) アミノ及びメチルアミノである。

【0064】

特定の R^6 基としては、メチルである。さらなる特定の R^6 基としては、ピペリジニル、エチル、フルオロフェニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシピリジニル、フェニル、クロロピリジニル、ピリジニル、イソキノリニル、シクロペンチル、メトキシフェニル、ジヒドロインデニル、オキソジアゼパニル、ブチル、トリフルオロメチル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、(トリフルオロメチル) ピリジニル、シアノピリジニル、ピリミジニル、アセチルフェニル、シクロヘキシル、メチルフェニル、モルホリニル、プロピル、[(トリフルオロメチル) フェニル] オキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジニルオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、フルオロベンゾイミダゾリル、ジメトキシテトラヒドロイソキノリニル、(エトキシカルボニル) ピペリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、(トリフルオロメチル) フェニル、イミダゾリル、テトラゾリル、クロロフェニル、クロロベンゾチアゾリル、ニトロピリジニル、フェニルチアジアゾリル、ニトロ(トリフルオロメチル) フェニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、(フルオロ)(メチル) エチル、フルオロピリジニル、メチルピロリジニル、メチルモルホリニル、ヒドロキシシクロプロピル、トリアゾリル、ジ

40

50

メチルプロピル、エチルプロピル及びアゼチジニルである。さらなる特定の R⁶ 基としては、オキソ、オキソジヒドロイミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、アゾニアピシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、キナゾリニル、キノリニル、アゼチジニル、メチルピペリジニル、メチルオキサジアゾリル、(トリフルオロメチル)チアジアゾリル、ジメチルピラジニル、メチルピリジニル、[(メチルスルホニル) アミノ] ピリダジニル、メトキシピリミジニル、ジメチルピリミジニル、(トリフルオロメチル)ピリミジニル、(メチルアミノ)シクロプロピル、ジエチルアミノ、アゼパニル、アゾカニル、プロモ、ジフルオロピロリジニル、メチルピペラジニル、ジフルオロアゼチジニル、ジフルオロピロリジニル、フルオロピロリジニル、ジメチルピロリジニル及び(トリフルオロメチル)フェニルである。

10

【 0 0 6 5 】

具体的な R⁶ 基としては、メチル、ピペリジン - 1 - イル、エチル、3 - フルオロフェニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシ、4 - メトキシピリジン - 2 - イル、フェニル、5 - クロロピリジン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、シクロペンチル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル、5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、tert - ブチル、イソ - ブチル、トリフルオロメチル、ピロリジン - 1 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル、5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル、5 - シアノピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリミジン - 2 - イル、4 - アセチルフェニル、シクロヘキシル、3 - メチルフェニル、モルホリン - 4 - イル、イソ - プロピル、ブチル、3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル、ピリジン - 4 - イル、3 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、ピペリジン - 4 - イル、6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、3 - (エトキシカルボニル)ピペリジン - 1 - イル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル、4 - (エトキシカルボニル)ピペリジン - 1 - イル、3 - (トリフルオロメチル)フェニル、1 H - イミダゾール - 1 - イル、2 H - テトラゾール - 2 - イル、4 - クロロフェニル、6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル、3 - シアノピリジン - 2 - イル、5 - ニトロピリジン - 2 - イル、3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル、2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、プロピル、sec - ブチル、1 H - イミダゾール - 4 - イル、3 - フリル、1 H - イミダゾール - 2 - イル、モルホリン - 2 - イル、1 H - ピロール - 3 - イル、1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル、1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル、2 - フルオロ - 1 - メチルエチル、3 - フルオロピリジン - 2 - イル、2 - フリル、1 - メチルピロリジン - 2 - イル、4 - メチルモルホリン - 3 - イル、1 - ヒドロキシシクロプロピル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、1 , 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、アゼチジン - 3 - イル及び3 - メトキシピリジン - 2 - イルである。さらなる具体的な R⁶ 基としては、2 - シアノピリジン - 3 - イル、6 - シアノピリジン - 3 - イル、6 - シアノピリジン - 2 - イル、オキソ、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル、4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル、1 - アゾニアピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - イル、キナゾリン - 4 - イル、イソキノリン - 1 - イル、キノリン - 2 - イル、2 - メチルアゼチジン - 1 イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、キナゾリン - 2 - イル、4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル、3 , 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル、3 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - メチルピリジン - 2 - イル、6 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 , 2 - ピリダジン - 3 - イル、4 - メトキシピリミジン - 2 - イル、4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル、4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル、(2 S) - アゼチジン - 2 - イル、ピロリジン - 2 - イル、1 - (メチルアミ

20

30

40

50

ノ) シクロプロピル、ジエチルアミノ、アゼチジン - 1 - イル、アゼパン - 1 - イル、アゾカン - 1 - イル、プロモ、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル、2 - メチルピロリジン - 2 - イル、(3S, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル、1, 2 - ジメチルピロリジン - 2 - イル、2 - フリル及び4 - (トリフルオロメチル) フェニルである。

【0066】

したがって、特定の R⁵ 基としては、ジアゼパニル、メチルジアゼパニル及びアセチルジアゼパニルである。さらなる特定の R⁵ 基としては、ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニル、メチル、ピペリジニルピペリジニル、水素、アゼチジニル、ピペラジニル、プロピオニルピペラジニル、(エチルスルホニル)ピペラジニル、{[(フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}ピペラジニル、(アミノエチル)ジアゼパニル、[(メチルアミノ)オキソエチル]ジアゼパニル、[(ジメチルアミノ)エチル]ジアゼパニル、[(アセチルアミノ)エチル]ジアゼパニル、ヒドロキシジアゼパニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ジメチルピペラジニル、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニル、(メトキシピリジニル)ピペラジニル、フェニルジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、(クロロピリジニル)ピペラジニル、ピリジニルピペラジニル、イソキノリニルピペラジニル、(シクロペンチルカルボニル)ピペラジニル、ベンゾイルピペラジニル、(フルオロベンゾイル)ピペラジニル、(フェニルアセチル)ピペラジニル、(メトキシベンゾイル)ピペラジニル、(ジヒドロインデニル)ジアゼパニル、(ヒドロキシエチル)ピペラジニル、(オキソジアゼパニル)ピペリジニル、(メチルアミノ)シクロヘキシル、ジアゾニアビシクロ[4.2.1]ノナニル、(アミノカルボニル)ピペリジニル、(ジメチルプロパノイル)ピペラジニル、イソブチリルピペラジニル、[(ジメチルアミノ)スルホニル]ピペラジニル、(トリフルオロアセチル)ピペラジニル、(N, N - ジメチルオキソアセトアミド)ピペラジニル、(N, N - ジメチルグリシル)ピペラジニル、トリアゾナニル、(ジメチルアミノカルボニル)ピペラジニル、(ピロリジニルカルボニル)ピペラジニル、(ヒドロキシプロパノイル)ピペラジニル、(テトラヒドロフラニルカルボニル)ピペラジニル、[(トリフルオロメチル)ピリジニル]ジアゼパニル、(ヒドロキシエチル)ジアゼパニル、(シアノピリジニル)ジアゼパニル、[トリフルオロメチル]ピリジニル]ピペラジニル、ピリミジニルピペラジニル、(フルオロフェニル)ピペラジニル、(アセチルフェニル)ピペラジニル、シクロヘキシルピペラジニル、(メチルフェニル)ピペラジニル、(モルホリニルオキソエチル)ピペラジニル、イソプロピルピペラジニル、ブチルピペラジニル、{[(トリフルオロメチル)フェニル]オキサジアゾリル}ピペルジニル(piperdiny1)、メチルピペリジニル、ベンゾイルピペリジニル、(ヒドロキシ)(フェニル)ピペリジニル、フェニルテトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン - 7 - イル、(トリフルオロメチル)テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル、ピリミジニルジアゼパニル、ベンゾチアゾリルジアゼパニル、ピペリジニル、(ピリジニルメチル)ピペリジニル、(ピリジニルオキサジアゾリル)ピペリジニル、ベンズイミダゾールピペリジニル、(フルオロベンゾイミダゾリル)ピペリジニル、アミノピペリジニル、ピリジニルピペリジニル、(ジメトキシテトラヒドロイソキノリン - 2 - イル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(ピリミジニル)ピペリジニル、[(エトキシカルボニル)ピペリジニル]ピペリジニル、テトラヒドロイソキノリニルピペリジニル、(アミノメチル)ピペリジニル、(モルホリニルメチル)ピペリジニル、(トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジニル、(イミダゾリルメチル)ピペリジニル、テトラゾリルピペリジニル、(クロロフェニル)ヒドロキシピペリジニル、ジヒドロイソキノリニル、[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジニル、ジアゾニアスピロ[4.5]デカニル、ジアゾニアスピロ[3.5]ノナニル、ジアゾニアスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロナフチリジニル、(クロロベンゾチアゾリル)ジアゼパニル、(ニトロピリジニル)ジアゼパニル、(フェニルチアジアゾリル)ピペラジニル、(メトキシフェニル)ピペラジニ

10

20

30

40

50

ル、〔(ジメチルアミノ)エチル〕ピペラジニル、イソブチルピペラジニル、〔ニトロ(トリフルオロメチル)フェニル〕ピペラジニル、ブチルジアゼパニル、イソブチルジアゼパニル、sec-ブチルジアゼパニル、(イミダゾリルメチル)ジアゼパニル、(フリルメチル)ジアゼパニル、(イミダゾリルカルボニル)ピペラジニル、(ピリジニルカルボニル)ピペラジニル、(モルホリニルカルボニル)ピペラジニル、(ピロリルメチル)ピペラジニル、(ヒドロキシメチルエチル)ジアゼパニル、(ピリジニルメチル)ジアゼパニル、(オキサゾリルメチル)ジアゼパニル、(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジニル、(フルオロメチルエチル)ジアゼパニル、〔(フルオロピリジニル)メチル〕ジアゼパニル、フロイルピペラジニル、(メチルプロリル)ピペラジニル、〔ヒドロキシ(フェニル)アセチル〕ピペラジニル、〔(メチルモルホリニル)カルボニル〕ピペラジニル、(ヒドロキシブタノイル)ピペラジニル、〔(ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル〕ピペラジニル、(ヒドロキシプロパノイル)ピペラジニル、(ヒドロキシメチルプロピル)ジアゼパニル、(カルボキシメチル)ジアゼパニル、(トリアゾリルメチル)ジアゼパニル、(ジメチルプロピル)ジアゼパニル、(エチルプロピル)ジアゼパニル、(ヒドロキシメチルブタノイル)ピペラジニル、(ジメチルアラニル)ピペラジニル、アゼチジニルジアゼパニル、(モルホリニルプロパノイル)ピペラジニル、(メトキシピリジニル)ピペラジニル及び(トリフルオロメチル)ジヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニルである。さらなる特定のR⁵基としては、ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクチル、メチルジアザビシクロ〔2.2.2〕オクチル、(ヒドロキシメチルプロパノイル)ピペラジニル、(トリフルオロヒドロキシプロパノイル)ピペラジニル、ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタニル、(ベンゾキシカルボニル)ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタニル、(アミノメチル)アゼチジニル、(シアノピリジニル)アゼチジニル、ピロリジニルピペリジニル、オキソトリアザスピロ〔4.5〕デカニル、ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕インドリル、(オキソジヒドロイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジニル)ピペリジニル、イミダゾリルピペリジニル、トリアゾリルピペリジニル、(アゾニアビシクロ〔2.2.2〕オクタニル)ピペラジニル、キナゾリニルピペラジニル、キノリニルピペラジニル、メチルジオキソピペラジニル、(トリメチルアラニル)ピペラジニル、(メチルアゼチジニル)ピペラジニル、モルホリニルピペリジニル、(メチルピペリジニル)ピペリジニル、(ジメチルアミノ)ピペリジニル、(メチルオキサジアゾリル)ピペラジニル、〔(トリフルオロメチル)チアジアゾリル〕ピペラジニル、(ジメチルピラジニル)ピペラジニル、(クロロピリジニル)ピペラジニル、(メチルピリジニル)ピペラジニル、{〔(メチルスルホニル)アミノ〕ピリダジニル}ピペラジニル、(メトキシピリミジニル)ピペラジニル、(ジメチルピリミジニル)ピペラジニル、〔(トリフルオロメチル)ピリミジニル〕ピペラジニル、(メトキシフェニル)ジメチルピペラジニル、(アゼチジニルカルボニル)ピペラジニル、(アミノメチルプロピル)ジアゼパニル、プロリ(only)ピペラジニル、メチルジオキソイミダゾリジニル、{〔(メチルアミノ)シクロプロピル〕カルボニル}ピペラジニル、(アゼチジニルカルボニル)ピペラジニル、ヒドロキシピペリジニル、(ジエチルアミノ)ピペリジニル、オキソピペリジニル、アゼチジニルピペリジニル、アゼパニルピペリジニル、アゾカニルピペリジニル、(トリフルオロメチル)ジヒドロピロロ〔3, 4-d〕ピリミジニル、(トリフルオロメチル)テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリミジニル、スピロ〔アゾニアビシクロ〔3.2.1〕オクタン〕ピロリジニル、ピロリジニルテトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニル、プロモテトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニル、(メチルアミノ)ピペリジニル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、メチルジアザスピロ〔3.5〕ノナニル、〔(ジメチルアミノ)メチル〕アゼチジニル、(アミノカルボニル)テトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニル、(ジフルオロピロリジニル)ピペリジニル、(ピロリジニルカルボニル)テトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニル、〔(メチルピペラジニル)カルボニル〕テトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジニル、(ジフルオロアゼチジニル)ピペリジニル、〔(ジエチルアミノ)メチル〕アゼチジニル、メチルジアザスピロ〔4.5〕

10

20

30

40

50

デカニル、(エトキシシカルボニル)テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 - イル、[(メチルピロリジニル)カルボニル]ピペラジニル、(フルオロピロリジニル)ピペリジニル、[(メチルピロリジニル)カルボニル]ピペラジニル、ピペリジニルテトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、(ピペリジニルカルボニル)テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、(ジメチルプロリ(p r o l y))ピペラジニル、(ピロリジニルメチル)アゼチジニル、(ピペリジニルメチル)アゼチジニル、[(ジフルオロアゼチジニル)メチル]アゼチジニル、(トリフルオロジメチルアラニル)ピペラジン - 1 - イル、フリルテトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、(トリフルオロエチル)テトラヒドロ[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - c]ピリジニル、メチルジアザスピロ[5 . 5]ウンデカニル、フェニルテトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、ピリジニルテトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル、{[(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニル及び[(ジメチルアミノ)メチル]テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジニルである。

【0067】

具体的な R⁵ 基としては、1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル及び 4 - アセチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イルである。さらなる具体的な R⁵ 基としては、5 - アザ - 2 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン - 5 - イル、メチル、4 - (ピペリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル、水素、アゼチジン - 3 - イル、ピペラジン - 1 - イル、4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル、4 - (エチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - {[(3 - フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - アミノエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、6 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、(1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタ - 2 - イル、3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル、(8 a S) - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル、4 - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル、3 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 7 (8 H) - イル、4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル、4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - イソキノリン - 3 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - (シクロペンチルカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (フェニルアセチル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - メトキシベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (5 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル、(1 R, 2 R) - 2 - (メチルアミノ)シクロヘキシル、9 - アザ - 3 - アゾニアビシクロ[4 . 2 . 1]ノナン - 9 - イル、3 - (アミノカルボニル)ピペリジン - 1 - イル、4 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル)ピペラジン - 1 - イル、4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル、4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル、4 - (トリフルオロアセチル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (N, N - ジメチル - 1 - オキソアセトアミド)ピペラジン - 1 - イル、4 - (N, N - ジメチルグリシル)ピペラジン - 1 - イル、1, 4, 7 - トリアゾナン - 7 - イル、4 - (ジメチルアミノカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン - 1 - イル、4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル)ピペラジン - 1 - イル、4 - [3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (5 - シアノ
 ピリジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [5 - (トリフルオロメチル)
 ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル、4 - ピリジン - 3 - イルピペラジン -
 1 - イル、4 - プリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - フルオロフェニル)
 ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル、4 -
 (4 - アセチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 -
 イル、4 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - モルホリン - 4 -
 イル - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル、4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル、
 4 - ブチルピペラジン - 1 - イル、4 - {3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル、1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル、4 - ベンゾイルピペリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシ - 4 - フェ
 ニルピペリジン - 1 - イル、3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1
 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル、5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル、4 - プリミジン - 2 - イル - 1,
 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジ
 アゼパン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペリ
 ジン - 4 - イル、4 - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルピペリジン - 1
 - イル、3 - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イルピペリジン - 1 - イル、4 - (5 - フ
 ルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4
 - イルピペリジン - 1 - イル、4 - アミノピペリジン - 1 - イル、ピリジン - 4 - イルピ
 ペリジン - 1 - イル、4 - (6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノ
 リン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (ヒドロキシ) - 4 - (プリミジン - 3
 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - [3 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 -
 イル] ピペリジン - 1 - イル、4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 -
 イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - [4 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イ
 ル] ピペリジン - 1 - イル、3 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル、3 - (モルホ
 リン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピ
 ペリジン - 1 - イル、4 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル
 、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (2H - テ
 トラゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒド
 ロキシピペリジン - 1 - イル、3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル、3 -
 [(ジメチルアミノ) メチル] ピペリジン - 1 - イル、2 - アザ - 7 - アゾニアスピロ [4
 . 5] デカン - 2 - イル、2 - アザ - 6 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル
 、8 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカン - 8 - イル、5, 6, 7, 8 - テ
 トラヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 6 - イル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2, 7
 - ナフチリジン - 7 - イル、4 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)
 , - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (3 - シアノピリジン - 2 - イル) - 1, 4 -
 ジアゼパン - 1 - イル、4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン -
 1 - イル、4 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ピペラジン -
 1 - イル、4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - [2 - (ジメチル
 アミノ) エチル] ピペラジン - 1 - イル、4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル、4 - [2
 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル、4 - ブチル
 - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - イソブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4
 - sec - ブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1H - イミダゾール - 4 - イ
 ルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (3 - フリルメチル) - 1, 4 - ジア
 ゼパン - 1 - イル、4 - (1H - イミダゾール - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 -
 イル、4 - (ピリジン - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 - フルオ
 ロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (モルホリン - 2 - イルカルボニル) ピペラ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル、4 - (1 H - ピロール - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、1 - (tert - ブトキシカルボニ (carbony)) アゼチジン - 3 - イル、4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (1 - メチル - d - プロリル) ピペラジン - 1 - イル、4 - [ヒドロキシ (フェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - イル、4 - [(4 - メチルモルホリン - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル、4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] ピペラジン - 1 - イル、4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル、4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロパノイル] ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (カルボキシメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (1 - エチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (N , 2 - ジメチルアラニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - アゼチジン - 3 - イル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - モルホリン - 4 - イルプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル及び 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イルである。さらなる具体的な R⁵ 基としては、3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル、5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - イル、4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル、3 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 1] ノナ - 3 - イル、6 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル、2 - (ベンゾキシカルボニル) - 6 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル、3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (6 - シアノピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル、4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル、4 - オキソ - 3 , 8 - ジアザ - 1 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル、2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - IH - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 2 - イル、4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (IH - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - キナゾリン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - イソキノリン - 1 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - キノリン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペラジン - 1 - イル、4 - (N , N , 2 - トリメチルアラニル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - メチルアゼチジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - モルホリン - 4 - イル
ピペリジン - 1 - イル、4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル、4 - キナゾリン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 , 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (3 - シ

10

20

30

40

50

アノピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル)
) ピペラジン - 1 - イル、4 - { 6 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 1 , 2 - ピリダ
 ジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イル、4 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) ピ
 ペラジン - 1 - イル、4 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 -
 イル、4 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル
 、4 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル、4 - [(2
 S) - アゼチジン - 2 - イルカルボニル] ピペラジン - 1 - イル、4 - (2 - アミノ - 2
 - メチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル、4 - D - プロリルピペラジン - 1
 - イル、4 - L - プロリルピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソイミダ
 ゴリジン - 1 - イル、4 - { [1 - (メチルアミノ) シクロプロピル] カルボニル } ピペ
 ラジン - 1 - イル、4 - (アゼチジン - 3 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル、4
 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、4 - (ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル、4
 - オキソピペリジン - 1 - イル、4 - アゼチジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル、4 -
 アゼパン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル、4 - アゾカン - 1 - イルピペリジン - 1 - イ
 ル、2 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 6 - イル、2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル、スピロ [8 - アゾニアビシクロ [3 . 2 . 1] オ
 クタン - 3 , 3 ' - ピロリジン - 1 - イル]、3 - ピロリジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 , - a] ピラジン - 7 - イル、3 -
 プロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジ
 ン - 7 - イル、4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル、8 - アザ - 1 - アゾニアス
 ピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル、6 - メチル - 2 - アザ - 6 - アゾニアスピロ [3 . 5
] ノナン - 2 - イル、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] アゼチジン - 1 - イル、3 - (ア
 ミノカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3
 - a] ピラジン - 7 - イル、7 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル
 、4 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3 - (ピロ
 リジン - 1 - イルカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾ
 ロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル、3 - [(4 - メチルピペラジン - 4 - イル) カル
 ボニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラ
 ジン - 7 - イル、4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イ
 ル、3 - [(ジエチルアミノ) メチル] アゼチジン - 1 - イル、1 - メチル - 8 - アザ -
 1 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル、1 - メチル - 7 - アザ - 1 - アゾニア
 スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、3 - (エトキシシカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 -
 テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル、4 - [(2
 - メチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル、4 - [(3 S , 4
 S) - 3 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル、4 - [(3 S
) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル、3 - ピペリジン - 1 -
 イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン
 - 7 - イル、3 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル、4 - (1 , 2 - ジメチル
 プロリル) ピペラジン - 1 - イル、3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) アゼチジン - 1
 - イル、3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) アゼチジン - 1 - イル、3 - [(3 , 3 -
 ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メチル] アゼチジン - 1 - イル、4 - (3 , 3 , 3 -
 トリフルオロ - N , N - ジメチルアラニル) ピペラジン - 1 - イル、3 - (2 - フリル)
 - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7
 - イル、9 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - イル、1 - (2 , 2
 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - I H - [1 , 2 , 3] ト
 リアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル、1 - メチル - 9 - アザ - 1 - アゾニアスピ
 ロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - イル、3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1
 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イル、3 - ピリジン - 3 - イル - 5

10

20

30

40

50

、6、7、8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル、3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル及び3-{(ジメチルアミノ)メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イルである。

【0068】

特定の R^9 基としては、水素、ヒドロキシ及びメチルである。さらなる特定の R^9 基としては、トリフルオロメチルである。

【0069】

特定の R^{10} 基としては、水素及びメチルである。

10

【0070】

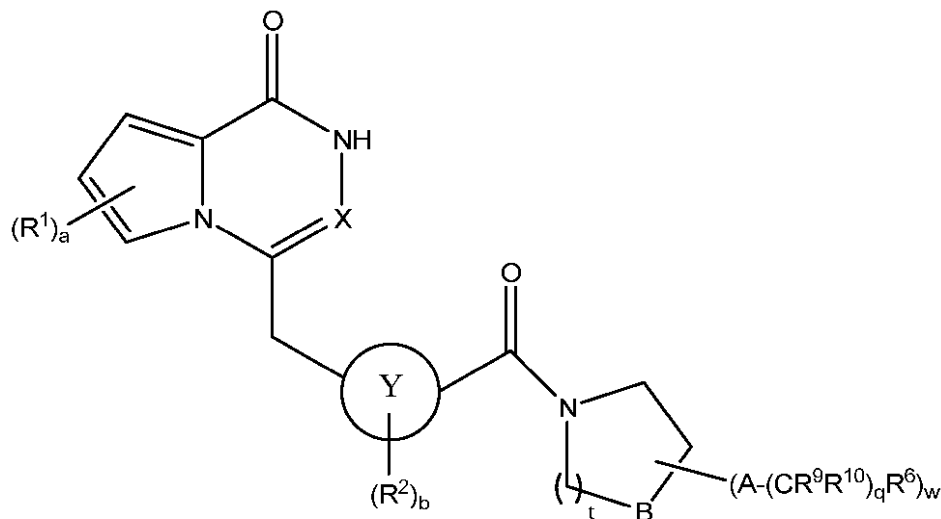
一実施態様では、 R^9 及び R^{10} の各々は水素である。

【0071】

本発明はまた、式II：

【0072】

【化2】



20

30

(II)

【0073】

[式中、

a 、 b 、 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 X 及び Y は、上記で定義のとおりであり；

t は、0、1、2又は3であり；

t が0である場合は、 B は CH_2 であり；

t が1、2又は3である場合は、 B は、 CH_2 、 NH 又は O であり；

40

w は、0、1、2又は3である]

で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【0074】

誤解を避けるために、 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ は、 B を含む環の任意の置換可能な位置に結合していてもよい。

【0075】

式IIに関して好ましい個性は、変更すべきところは変更して、式Iについて先に定義したとおりである。

【0076】

一実施態様では、 t は3である。

50

【 0 0 7 7 】

一実施態様では、BはNHである。

【 0 0 7 8 】

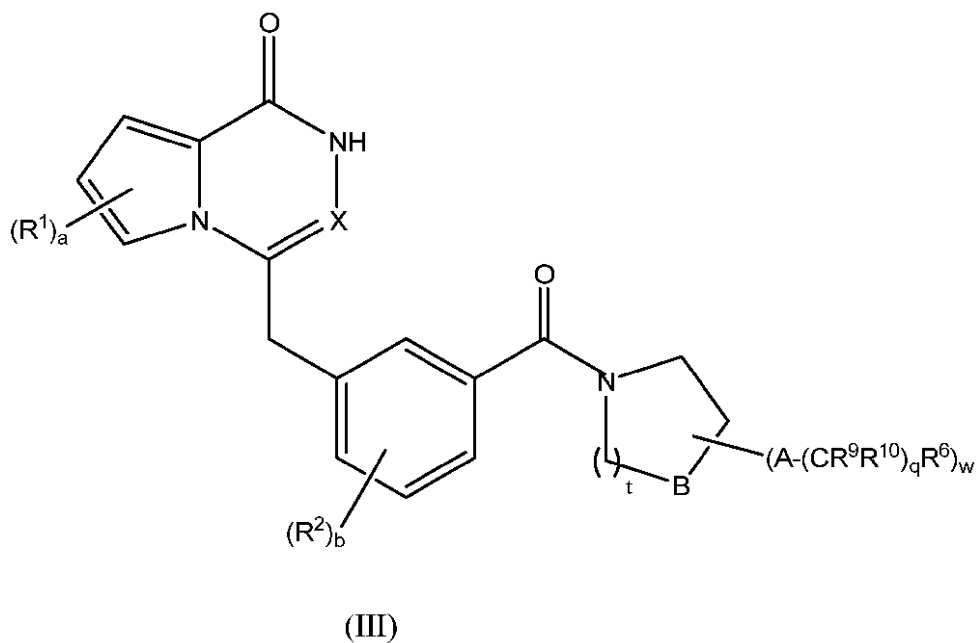
一実施態様では、wは、0又は1である。

【 0 0 7 9 】

本発明はまた、式 I I I :

【 0 0 8 0 】

【 化 3 】



【 0 0 8 1 】

[式中、

a、b、q、t、w、A、B、R¹、R²、R⁶、R⁹、R¹⁰、X及びYは、上記で定義のとおりである]

で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【 0 0 8 2 】

本発明はまた、式 I V :

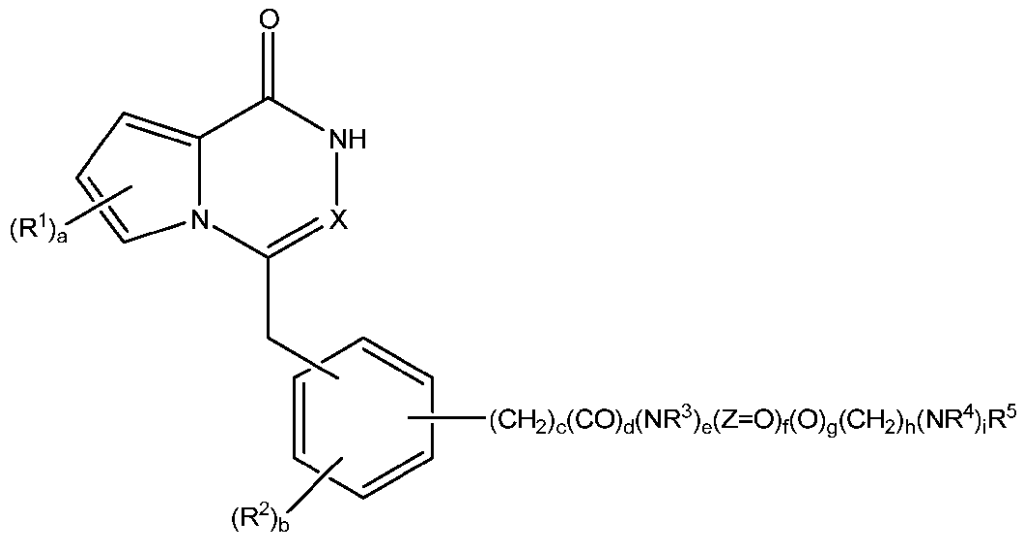
【 0 0 8 3 】

10

20

30

【化 4】



10

(IV)

【 0 0 8 4 】

[式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 及び Z は、上記で定義のとおりである] 20

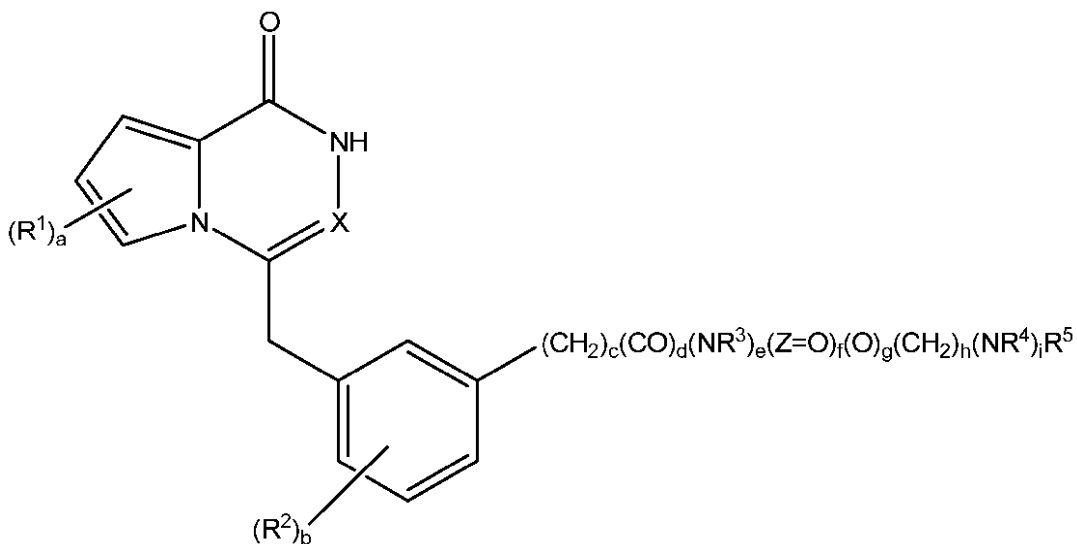
で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【 0 0 8 5 】

本発明はまた、式 V :

【 0 0 8 6 】

【化 5】



30

(V)

【 0 0 8 7 】

[式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 及び Z は、上記で定義のとおりである]

で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【 0 0 8 8 】

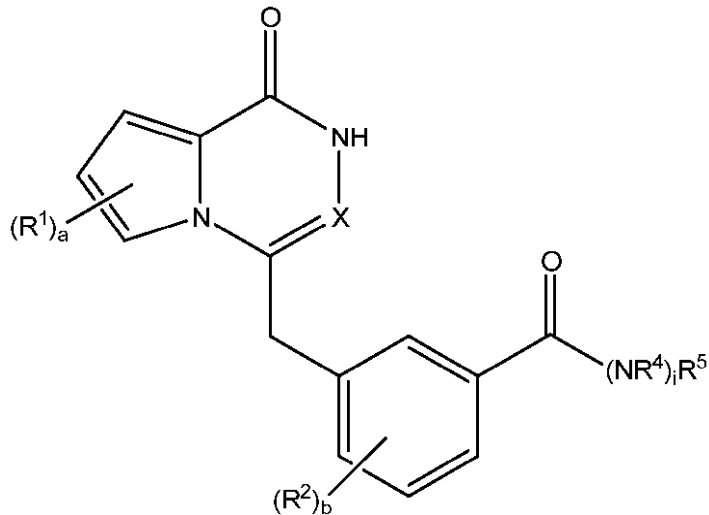
本発明はまた、式 V I :

【 0 0 8 9 】

40

50

【化6】



10

(VI)

【0090】

[式中、 a 、 b 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び X は、上記で定義のとおりである]

20

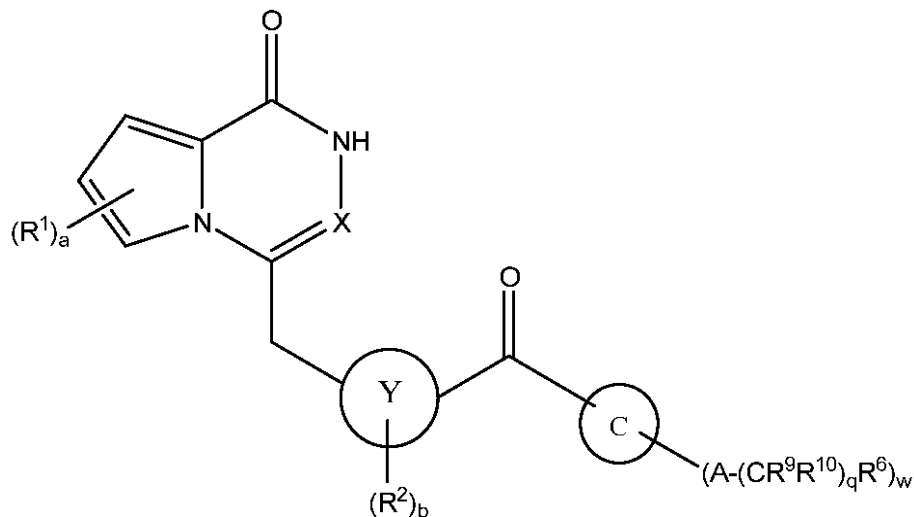
で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【0091】

本発明はまた、式VII:

【0092】

【化7】



30

(VII)

【0093】

[式中、

a 、 b 、 q 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 及び X 及び Y は、上記で定義のとおりであり；

w は、0、1、2 又は 3 であり；

C は、4 員の飽和ヘテロ環（これは、1 個の N 原子を含む）、5 若しくは 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立して N 、 O 及び S より選択される 1、2 又は 3 個の原子を含む）又は 7 ~ 13 員の部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立して N 、

50

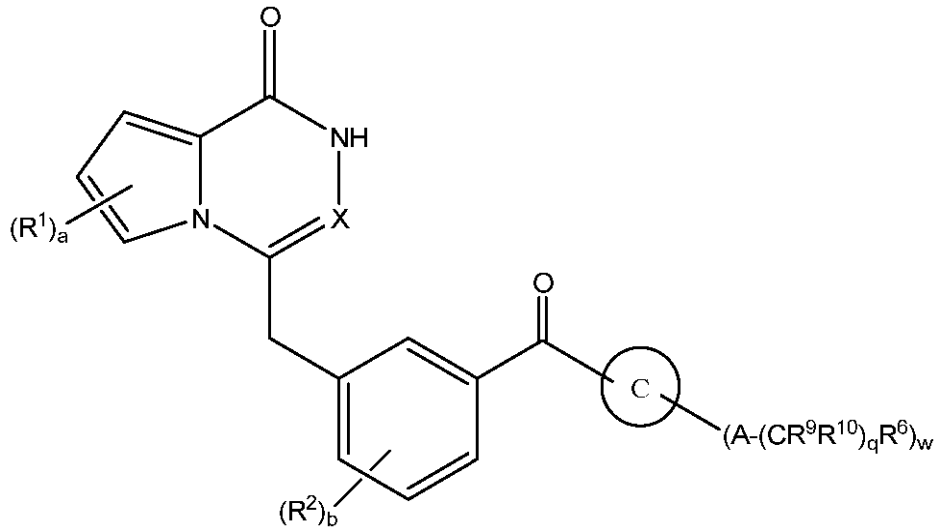
0 及び 5 より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む) である] で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【 0 0 9 4 】

本発明はまた、式 V I I I :

【 0 0 9 5 】

【化 8】



(VIII)

【 0 0 9 6 】

[式中、 a 、 b 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 A 及び X は、上記で定義のとおりであり；

w は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり；かつ

Ｃは、４員の飽和ヘテロ環（これは、１個のＮ原子を含む）、５若しくは６員の飽和若しくは部分飽和ヘテロ環（これは、独立してＮ、Ｏ及びＳより選択される１、２又は３個の原子を含む）又は７～１３員の部分飽和若しくは飽和ヘテロ環（これは、独立してＮ、Ｏ及びＳより選択される１、２、３又は４個のヘテロ原子を含む）である]

で示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩若しくは互変異性体を提供する。

【 0 0 9 7 】

特定のC環としては、ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピペラジニル、ジアゼパニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ジアゾニアビシクロ[4.2.1]ノナニル、トリアゾナニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、ジヒドロイソキノリニル、ジアゾニアスピロ[4.5]デカニル、ジアゾニアスピロ[3.5]ノナニル、ジアゾニアスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロナフチリジニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクチル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、トリアザスピロ[4.5]デカニル、ヘキサヒドロピリド[4,3-b]インドリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジニル、テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジニル、スピロ[アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン]ピロリジニル、テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル及びテトラヒドロ[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジニルがある。

【 0 0 9 8 】

式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I 及び V I I I の化合物の一実施態様では、X は C H である。

【 0 0 9 9 】

式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I 及び V I I I の化合物の一実施態様では、b は 0 又は 1 であり、かつ R^2 はフッ素である。

【0100】

式 I I I、V I I 及び V I I I の化合物の一実施態様では、w は 0 又は 1 である。

【0101】

式 I I I、I V、V、V I、V I I 及び V I I I に関して好ましい個性は、変更すべきところは変更して、式 I 及び I I について先に定義したとおりである。

【0102】

本発明はまた、その範囲内に、上記の式 I の化合物の N - オキシドを含む。一般に、このような N - オキシドは、任意の利用可能な窒素原子で形成され得る。N - オキシドは、従来法、例えば、湿潤アルミナの存在下、式 I の化合物をオキシソーンと反応させることによって形成してもよい。

10

【0103】

本発明は、その範囲内に上記の式 I の化合物のプロドラッグを含む。一般に、このようなプロドラッグは、in vivo で必要とされる式 I の化合物に容易に変換可能な式 I の化合物の機能的誘導体である。適したプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための慣用の手順は、例えば、「デザイン・オブ・プロドラッグス (Design of Prodrugs)」、H. プンゴード (Bundgaard) 編、エルゼビア (Elsevier)、1985 中に記載されている。

【0104】

20

プロドラッグは、活性薬物を放出するために身体内で変換を必要とし、送達特性が親薬物分子を上回って改善されている生物活性物質（「親薬物」又は「親分子」）の薬理的に不活性の誘導体であってよい。in vivo での変換は、例えば、なんらかの代謝プロセス、例えば、カルボン酸エステル、リン酸エステル若しくは硫酸エステルの化学的若しくは酵素的加水分解又は感受性官能基の還元若しくは酸化の結果としてあってもよい。

【0105】

本発明は、その範囲内に式 I の化合物及びその塩の溶媒和物、例えば、水和物を含む。

【0106】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸及びキラル面を有していてもよく (E. L. エリエル (Eliel) 及び S. H. ウィレン (Wilens)、ステレオケミストリー・オブ・カーボン・コンパウンズ (Stereochemistry of Carbon Compounds)、ジョン Wiley & Sons)、ニューヨーク、1994、1119 ~ 1190 頁に記載されるように)、すべてのあり得る異性体及びそれらの混合物、例えば、光学異性体とともに、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、及び個々のジアステレオマーとして生じる場合があり、このような立体異性体はすべて本発明に含まれる。

30

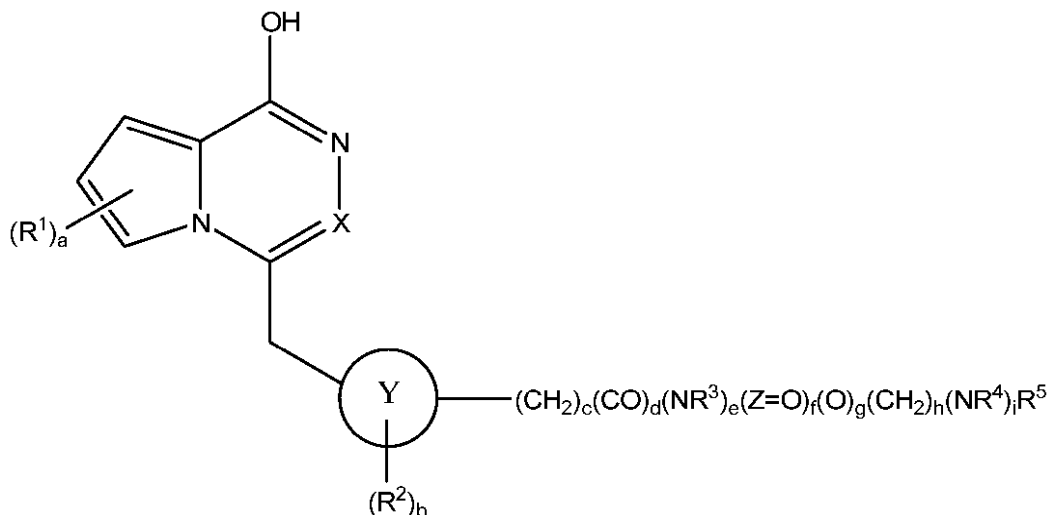
【0107】

本明細書に開示される化合物は、互変異性体として存在してもよく、一方のみの互変異性体構造が表されても、両方の互変異性体の形とも本発明の範囲によって包含されるべく意図される。例えば、式 I の化合物は、以下の構造：

40

【0108】

【化 9】



10

【 0 1 0 9 】

で示される化合物に互変異性化してもよい。

【 0 1 1 0 】

本化合物は、種々の異性体の形で存在してもよく、そのすべてが本発明によって包含される。

20

【 0 1 1 1 】

本化合物は、いくつかの異なる多形相で存在してもよい。

【 0 1 1 2 】

任意の変数（例えば、 R^1 及び R^2 など）が、任意の構成要素中に 2 回以上現れる場合は、各出現に関するその定義は、他のどの出現でも無関係である。また、置換基及び変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容され得る。置換基から環系中に引かれる線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれとも結合してもよいことを表す。

【 0 1 1 3 】

本発明の化合物上の置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、当該技術分野で公知の技術並びに以下に示される方法によって、容易に利用可能な出発物質から容易に合成できる化合物を提供するよう当業者によって選択され得るということは理解される。置換基が、2 個以上の基でそれ自体置換される場合には、これらの複数の基は、安定な構造が生じる限り、同一炭素上にある場合も、異なる炭素上にある場合もあると理解される。語句「置換されていてよい」とは、語句「置換されていないか、1 個以上の置換基で置換されている」と同等であるととられなければならない、このような場合は、好ましい実施態様は 0 ~ 3 個の置換基を有する。より詳しくは、0 ~ 2 個の置換基がある。飽和、部分飽和又は不飽和ヘテロ環上の置換基は、任意の置換可能な位置で結合され得る。

30

【 0 1 1 4 】

本明細書で用いる場合、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する、分岐、直鎖及び環状双方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するべく意図される。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、直線、分岐又は環状配置にある 1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素を有する基を含むよう定義される。例えば、「 C_{1-6} アルキル」とは、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、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などを含む。好ましいアルキル基としては、メチル及びエチルである。用語「シクロアルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する、単環式、二環式又は多環式飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「 C_{3-7} シクロアルキル」としては、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2, 2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。本発明の一実施態様では、用語「シクロアルキル」は、直前に記

40

50

載される基を含み、さらに、単環式不飽和脂肪族炭化水素基を含む。例えば、この実施態様において定義される「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、メチル・シクロプロピル、2, 2 - ジメチル・シクロブチル、2 - エチル・シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニル、7, 7 - ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチルなどが挙げられる。好ましいシクロアルキル基としては、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である。

【0115】

本明細書で用いる場合、用語「 C_{2-6} アルケニル」は、2～6個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合とを含む、直鎖又は分岐の非芳香族炭化水素基を指す。1つの炭素 - 炭素二重結合が存在することが好ましいが、最大4つの非芳香族炭素 - 炭素二重結合が存在してもよい。アルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル及び2 - メチルブテニルが挙げられる。好ましいアルケニル基としては、エテニル及びプロペニルが挙げられる。

10

【0116】

本明細書で用いる場合、用語「 C_{2-6} アルキニル」は、2～6個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合とを含む、直鎖又は分岐の炭化水素基を指す。最大3つの炭素 - 炭素三重結合が存在してもよい。アルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、3 - メチルブチニルなどが挙げられる。好ましいアルキニル基としては、エチニル及びプロピニルが挙げられる。

【0117】

20

「アルコキシ」とは、酸素橋を介して結合している示された数の炭素原子のアルキル基を表す。したがって、「アルコキシ」とは、上記のアルキルの定義を包含する。適したアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、 i - プロポキシ、 n - ブトキシ、 s - ブトキシ、 t - ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが挙げられる。好ましいアルコキシ基としては、メトキシ及びエトキシである。用語「 C_{6-10} アリールオキシ」は、類似の方法で解釈できる。好ましいこのような基として、フェノキシがある。

【0118】

用語「ハロ C_{1-6} アルキル」及び「ハロ C_{1-6} アルコキシ」とは、1個以上の（特に、1～3個の）水素原子がハロゲン原子、特に、フッ素又は塩素原子によって置換されている、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ基を意味する。フルオロ C_{1-6} アルキル及びフルオロ C_{1-6} アルコキシ基、特に、フルオロ C_{1-3} アルキル及びフルオロ C_{1-3} アルコキシ基、例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 OCH_2CH_2F 、 OCH_2CHF_2 又は OCH_2CF_3 、最も特に、 CF_3 、 OCF_3 及び $OCHF_2$ が好ましい。

30

【0119】

本明細書で用いる場合、用語「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル」とは、1個以上の（特に、1～3個の）水素原子がヒドロキシ基によって置換されている C_{1-6} アルキル基を意味する。 CH_2OH 、 CH_2CHOH 及び $CHOHCH_3$ が好ましい。

40

【0120】

本明細書で用いる場合、用語「 C_{1-6} アルキルカルボニル」又は「 C_{1-6} アルコシカルボニル」は、それぞれ、カルボニル($C=O$)基を介して結合している、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシ基を表す。 C_{1-6} アルキルカルボニル基の適した例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル及び $tert$ -ブチルカルボニルが挙げられる。 C_{1-6} アルコシカルボニルの例としては、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル及び $tert$ -ブトシカルボニルが挙げられる。用語「 C_{6-10} アリールカルボニル」は、類似の方法で解釈できる。

【0121】

50

本発明の化合物中に存在する環は、単環式である場合も、多環式、特に、二環式である場合もある。多環式環は、縮合している場合もあるし、架橋している場合もあるし、スピロ結合している場合もある。

【 0 1 2 2 】

本明細書で用いる場合、「 C_{6-10} アリール」は、6 ~ 10 個の原子からなる任意の安定な単環式又は二環式炭素環（ここで、少なくとも1つの環が芳香族である）を意味するべく意図される。このようなアリール要素の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びテトラヒドロベンゾ[7]アヌレンが挙げられる。好ましいアリール基としては、フェニル又はナフチル、特に、フェニルである。さらに好ましいアリール基としては、ジヒドロインデニルである。

10

【 0 1 2 3 】

7 ~ 13 員のヘテロ環は、7、8、9、10、11、12 及び 13 員のヘテロ環を含む。

【 0 1 2 4 】

本発明の特定のヘテロ環の例としては、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランジオニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、エポキシジル、フリル、フラザニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキセタニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キノリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロイミダゾロニル、ジヒドロトリアゾロニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロイミダゾピラジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリジノニル、イミダゾロニル、イソインドリノニル、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロイソインドリル、イミダゾピリジニル、アザビシクロヘプタニル、クロメノニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、チアゾロトリアゾリル、アゾニアビシクロヘプタニル、アゾニアビシクロオクタニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロナフチリジニル、ジベンゾ[b,d]フラニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロピリジニル、ジアゼパニル及びそれらのN-オキシドである。さらなる例としては、ア

20

30

40

50

ゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカニル、アゼパニル、オクタヒドロインドリジニル、1' - ジヒドロスピロシクロヘキサン - 1 , 3' - インドリル、アゾニアビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、ジアゾニアスピロ [4 . 4] ノナニル、ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロリル、オキサアゾニアビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、ジアゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカニル、ジアゾニアスピロ [3 . 3] ヘプタニル、ジアゾニアスピロ [3 . 5] ノナニル、ジアゾニアスピロ [4 . 5] デカニル、オクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロリル、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロリル、ジヒドロインドリル、アゾニアスピロ [4 . 5] デカニル、ジアゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ジアゾニアビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、アゾニアビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、テトラヒドロチオフェニル、オキサアゾニアスピロ [4 . 5] デカニル、オキサゼパニル、ジアゾニアビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジニル、ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、ジアゾニアビシクロ [4 . 2 . 1] ノナニル、トリアゾナニル、テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジニル及びジアゾニアスピロ [4 . 5] デカニルが挙げられる。さらなる例として、ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、トリアザスピロ [4 . 5] デカニル、ヘキサヒドロピリド [4 , 3 - b] インドリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピロロ [3 , 4 - d] ピリミジニル、テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジニル、スピロ [アゾニアビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン] ピロリジニル、テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジニル、テトラヒドロ [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] ピリジニル、ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル及びアゾカニルが挙げられる。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介して、又はヘテロ原子を介して起こり得る。

【 0 1 2 5 】

好ましい 4 員の飽和ヘテロ環としては、アゼチジニルである。

【 0 1 2 6 】

好ましい 5 又は 6 員の飽和又は部分飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラン及びチオモルホリニルである。さらなる好ましいヘテロ環としては、ジヒドロイミダゾリルである。

【 0 1 2 7 】

好ましい 7 員の飽和ヘテロ環としては、ジアゼパニルである。さらなる好ましい環としては、アゼパニル及びオキサゼパニルである。

【 0 1 2 8 】

好ましい 5 員の芳香族ヘテロ環としては、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル及びピロリルである。

【 0 1 2 9 】

好ましい 6 員の芳香族ヘテロ環としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルである。

【 0 1 3 0 】

好ましい 7 ~ 10 員の部分飽和又は不飽和ヘテロ環としては、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、インドリル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイソチアゾリル、ジヒドロイミダゾピラジニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロナフチリジ

10

20

30

40

50

ニル、トリアゾロピリミジニル、ジベンゾ[b , d]フラニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロロピリジニル、キナゾリニル及びインドリジニルである。さらなる好ましい 8 ~ 13 員の飽和、部分飽和又は不飽和ヘテロ環としては、ジアゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタニル、ジアザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプチル、オクタヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジニル、ジヒドロイミダゾ[1 , 2 - a]ピラジニル、ジアゾニアビシクロ[4 . 2 . 1]ノナニル、トリアゾナニル、テトラヒドロイミダゾ[1 , 2 - a]ピラジニル、ジヒドロ[1 , 2 , 4]トリアゾロ[4 , 3 - a]ピラジニル、ジアゾニアスピロ[4 . 5]デカニル、ジアゾニアスピロ[3 . 5]ノナニル及びジアゾニアスピロ[5 . 5]ウンデカニルが挙げられる。さらなる好ましい 8 ~ 13 員の飽和、部分飽和又は不飽和ヘテロ環としては、ジアザビシクロ[3 . 2 . 1]オクチル、ジアザスピロ[3 . 3]ヘプタニル、トリアザスピロ[4 . 5]デカニル、ヘキサヒドロピリド[4 , 3 - b]インドリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピロロ[3 , 4 - d]ピリミジニル、テトラヒドロピリド[3 , 4 - d]ピリミジニル、スピロ[アゾニアビシクロ[3 . 2 . 1]オクタン]ピロリジニル、テトラヒドロ[1 , 2 , 4]トリアゾロ[4 , 3 - a]ピラジニル、テトラヒドロ[1 , 2 , 3]トリアゾロ[4 , 5 - c]ピリジニル ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - b]ピリジニル、アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタニル及びアゾカニルが挙げられる。

10

20

【 0 1 3 1 】

本明細書で用いる場合、用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指し、そのうち、フッ素及び塩素が好ましい。

【 0 1 3 2 】

本発明の範囲内の特定の化合物としては以下が挙げられる：

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

30

4 - { 3 - [(4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] - 4 - フルオロベンジル } ピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン；

及びその他のその薬学的に許容され得る塩、遊離塩基及び互変異性体。

【 0 1 3 3 】

本発明の範囲内のさらなる特定の化合物としては以下が挙げられる：

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

40

4 - { 5 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

5 - { 5 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 5 - アザ - 2 - アゾニアビシクロ[2 . 2 . 2]オクタン = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ[1 , 2 - a]ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1

50

- イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - ({ 4 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ピリジニウム - 2 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = クロリド ;

4 - { 5 - [(7 , 8 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

{ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } - N - メチルメタンアミニウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;

5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゼンアミニウム = トリフルオロアセテート ;

3 - [({ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } アミノ) カルボニル] アゼチジニウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エタンアミニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (ジメチルアンモニオ) エチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

1 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル]

10

20

30

40

50

- カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{4-フルオロ-3-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-{[4-(5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-[4-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{4-フルオロ-3-[(6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]ベンジル}ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{3-[(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]カルボニル}-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{3-[(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-フルオロベンジル}ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 (8aS)-2-{2-フルオロ-5-[(1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]ベンゾイル}オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-5-イウム=トリフルオロアセテート;
 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-{[4-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-{4-フルオロ-3-[(3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7(8H)-イル)カルボニル]ベンジル}ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(3-{[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-{4-フルオロ-3-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-{4-フルオロ-3-[(4-イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{5-[(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート;
 7-クロロ-4-{4-フルオロ-3-[(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル}ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(3-{[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 4-{3-[(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-フルオロベンジル}-7-クロロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-{[4-(2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-{[4-(フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン;
 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-{[4-(4-メトキシベンゾイル)ピペラジ

ン - 1 - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 8 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンズアミド ;

2 - [{ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } (メチル) アミノ] - N - メチルエタンアミニウム = トリフルオロアセテート ;

3 - [{ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } (メチル) アミノ] - N - メチルプロパン - 1 - アミニウム = トリフルオロアセテート ;

(1 R , 2 R) - 2 - [{ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } (メチル) アミノ] - N - メチルシクロヘキサンアミニウム = トリフルオロアセテート ;

9 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 9 - アザ - 3 - アゾニアビシクロ [4 . 2 . 1] ノナン = トリフルオロアセテート ;

1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - { 5 - [(7 - クロロ - 6 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (シクロペンチルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N , N - ジメチルピペラジン - 1 - スルホンアミド ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (トリフルオロアセチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - N , N - ジメチル - 2 - オキソアセトアミド ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (N , N - ジメチルグリシル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 , 7 - トリアゾナン - 1 , 4 - ジイウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N , N - ジメチルピペラ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - カルボキサミド ;

6, 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6, 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロパノイル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6, 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

5 - シアノ - 2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

3 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - シクロヘキシル - 4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒド

10

20

30

40

50

ロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - イソプロピルピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - ブチル - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル} ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - ({ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アミノ) - 1 - メチルピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 3 - [(4 - ベンゾイルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - 4 - フルオロベンジル} - 6 , 7 - ジクロロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル} ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [3 - (5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - ({ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アミノ) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { [4 - ({ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アミノ) ピペリジニウム - 1 - イル] メチル} ピリジニウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル

10

20

30

40

50

-) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;
 2 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 3 , 1 - ベンゾイミダゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;
 2 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;
 2 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;
 4 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;
 1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - アミニウム = トリフルオロアセテート ;
 4 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) ピリジニウムトリフルオロアセテート ;
 2 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニウム = トリフルオロアセテート ;
 3 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;
 1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (エトキシシカルボニル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;
 2 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニウム = トリフルオロアセテート ;
 1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (エトキシシカルボニル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;
 (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 3 - イル) メタンアミニウム = トリフルオロアセテート ;
 4 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 3 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イウム = トリフルオロアセテート ;
 4 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) メチル] モルホリン - 4 - イウム = トリフルオロアセテート ;
 6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;
 1 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 -

- イル)メチル] - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;
- 6, 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 5 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 5 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [2 . 2 . 2] オクタン = トリフルオロアセテート ;
- 5 - シアノ - 2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ; 10
- 1 - [2 - ({ 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } アミノ) エチル] - 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパンジウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;
- 6, 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;
- 6, 7 - ジクロロ - 4 - [3 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;
- (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミニウム = トリフルオロアセテート ; 20
- 2 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 2 - アザ - 7 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカン = トリフルオロアセテート ;
- 2 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 2 - アザ - 6 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン = トリフルオロアセテート ;
- 8 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 8 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカントリフルオロアセテート ; 30
- 6 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート ;
- 7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート ;
- 6 - クロロ - 2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ; 40
- 3 - シアノ - 2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;
- 2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジニウム = トリフルオロアセテート ;
- 5 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 4 - イウム = トリフルオロアセテート ; 50

ト；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (ジメチルアンモニオ) エチル] ピペラジン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - イソブチル - ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

10

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - プロピル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - イソブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

1 - sec - ブチル - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

20

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (3 - フリルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン；

30

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (ピリジン - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン；

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (3 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン；

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (モルホリン - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン；

40

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (1 H - ピロール - 3 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート；

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (ピリジニウム - 3 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ；

50

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (1 , 3 - オキサゾール - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

tert - ブチル = 3 - [({ 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } アミノ) カルボニル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

10

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - フルオロ - 1 - メチルエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [(3 - フルオロピリジニウム - 2 - イル) メチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

20

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (1 - メチル - d - プロリル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [ヒドロキシ (フェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(4 - メチルモルホリン - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

30

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシブタノイル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(1 - ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

40

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロパノイル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (カルボキシメチル) - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a

50

〕ピラジン - 4 - イル)メチル〕 - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 3 - [(4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)カルボニル] - 4 - フルオロベンジル} - 6 , 7 - ジクロロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (1 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (1 - エチルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (N , 2 - ジメチルアラニル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 4 - フルオロベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

1 - アゼチジニウム - 3 - イル - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス(トリフルオロアセテート) ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルプロパノイル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - [3 - (1 , 4 ' - ビペリジン - 1 ' - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル] - 6 , 7 - ジクロロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン

及びその他のその薬学的に許容され得る塩、遊離塩基及び互変異性体。

【 0 1 3 4 】

本発明の範囲内のさらなる特定の化合物としては、以下が挙げられる：

2 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル]カルボニル}ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロフェニル} - 1 - メチル - 3 , 5 - ジオキソピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

3 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a

10

20

30

40

50

]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロフェニル} - 5 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a]ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a]ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

1 - (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}ピペリジン - 4 - イル) - 3, 3 - ジフルオロアゼチジニウム = トリフルオロアセテート;

2 - [(4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 2 - メチルピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

(R, S) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - [3 - (3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタ - 3 - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6, 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2]オクタ - 2 - イル)カルボニル]ベンジル}ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6, 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6, 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパノイル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

(S, R) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - [3 - (3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1]オクタ - 3 - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6, 7 - ジクロロ - 4 - [3 - (3, 9 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 1]ノナ - 3 - イルカルボニル) - 4 - フルオロベンジル]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 6 - アザ - 2 - アゾニアスピロ [3 . 3]ヘプタン = トリフルオロアセテート;

ベンジル = 6 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 2, 6 - ジアザスピロ [3 . 3]ヘプタン - 2 - カルボキシレート;

(1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}アゼチジン - 3 - イル)メタンアミニウム = トリフルオロアセテート;

3 - (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}アゼチジン - 3 - イル)ピリジン - 2 - カルボニトリル;

5 - (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}アゼチジン - 3 - イル)ピリジン - 2 - カルボニトリル;

6 - (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1,

10

20

30

40

50

2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) ピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

8 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 4 - オキソ - 3 , 8 - ジアザ - 1 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカン = トリフルオロアセテート;

2 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [4 , 3 - b] インドール - 5 - イウム = トリフルオロアセテート;

10

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 4 - イウム = トリフルオロアセテート;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム = トリフルオロアセテート;

4 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イウム = トリフルオロアセテート;

20

3 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イウム - 1 - イル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン = ビス (トリフルオロアセテート);

4 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 3 - イウム = トリフルオロアセテート;

1 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イル) イソキノリニウム = トリフルオロアセテート;

30

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペラジン - 1 - イル) キノリニウム = トリフルオロアセテート;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (N , N , 2 - トリメチルアラニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

7 , 8 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

40

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [(2 - メチルアゼチジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル} カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

4 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) モルホリン - 4 - イウム = トリフルオロアセテート;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジニウム = トリフルオロアセテート;

50

1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N , N - ジメチルピペラジン - 4 - アミニウム = トリフルオロアセテート ;

3 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) イソキノリニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 6 - ジメチルピラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

3 - クロロ - 2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

5 - クロロ - 2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

3 - シアノ - 2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) ピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピリジニウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - { 6 - [(メチルスルホニル) アミノ] ピリダジン - 3 - イル } ピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 6 - メトキシピリミジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 4 , 6 - ジメチルピリミジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

2 - (4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート ;

4 - [3 - ({ 4 - [(2 S) - アゼチジン - 2 - イルカルボニル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) - 4 - フルオロベンジル] - 6 , 7 - ジクロロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

1 - (2 - アンモニオ - 2 - メチルプロピル) - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1

10

20

30

40

50

- オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ピス (トリフルオロアセテート) ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - ({ 4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } カルボニル) ベンジル] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - D - プロリルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - L - プロリルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - { [1 - (メチルアミノ) シクロプロピル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

3 - [(4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジニウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン ;

1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N , N - ジエチルピペリジン - 4 - アミニウム = トリフルオロアセテート ;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - オキソピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 a] ピラジン 1 (2 H) - オン ;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) アゼチジニウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) アゼパニウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) アゾカニウム = トリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート ;

6 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 2 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 h - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (1 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) ピロリジニウム = トリフルオロアセテート ;

1 - (1 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 ,

10

20

30

40

50

2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イウム = トリフルオロアセテート;

1' - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} スピロ [8 - アゾニアビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3, 3' - ピロリジン] = トリフルオロアセテート;

3 - プロモ - 7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート;

10

1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - N - メチルピペリジン - 4 - アミニウム = トリフルオロアセテート;

8 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 8 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカン = トリフルオロアセテート;

2 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 6 - メチル - 2 - アザ - 6 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン = トリフルオロアセテート;

(1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミニウム = トリフルオロアセテート;

20

3 - (アミノカルボニル) - 7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 7 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン = トリフルオロアセテート;

1 - (1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 3, 3 - ジフルオロピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

30

7 - { 5 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

7 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル} - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

40

7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

7 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - [(4 - メチルピペラジン - 4 - イウム - 1 - イル) カルボニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

1 - [(1 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1

50

, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) メチル] - N - エチルエタンアミニウム = トリフルオロアセテート;

8 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - メチル - 8 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [4 . 5] デカントリフルオロアセテート;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - メチル - 7 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [3 . 5] ノナン = トリフルオロアセテート;

エチル = 7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - カルボキシレート;

(3 S , 4 S) - 1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジフルオロピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

(3 S) - 1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} ピペリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

1 - (7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジニウム = トリフルオロアセテート;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (1 , 2 - ジメチルプロリル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

1 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) メチル] ピロリジニウム = トリフルオロアセテート;

1 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) メチル] ピペリジニウム = トリフルオロアセテート;

1 - [(1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} アゼチジン - 3 - イル) メチル] - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジニウム = トリフルオロアセテート;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (1 - メチル - D - プロリル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

6 , 7 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N , N - ジメチルアラニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 3 - (2 - フリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート;

9 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 9 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカン = トリフルオロアセテート;

5 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [

10

20

30

40

50

4, 5 - c] ピラジン - 3 - イウム = トリフルオロアセテート ;

9 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - メチル - 9 - アザ - 1 - アゾニアスピロ [5 . 5] ウンデカントリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - ピリジニウム - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

N - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート ;

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - [(ジメチルアンモニオ) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) ;

7 , 8 - ジクロロ - 4 - (4 - フルオロ - 3 - { [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 h - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル] カルボニル } ベンジル) ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) ;

及びその他のその薬学的に許容され得る塩、遊離塩基及び互変異性体。

【 0 1 3 5 】

本発明には、式 I の化合物の遊離塩基並びにその薬学的に許容され得る塩及び立体異性体が含まれる。本発明の化合物は、アミンの N 原子 (複数の N 原子) 及び / 又は N 含有ヘテロ環部分でプロトン化して塩を形成してもよい。用語「遊離塩基」は、非塩の形のアミン化合物を指す。包含される薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載される具体的な化合物の例示される塩だけでなく、式 I の化合物の遊離形のすべての通常の薬学的に許容され得る塩も含む。記載される具体的な塩化合物の遊離形は、当該技術分野における技術上既知の方法を用いて単離し得る。例えば、遊離形は、塩に適した希塩基水溶液、例えば、希 NaOH 水溶液、炭酸カリウム、アンモニア及び重炭酸ナトリウムで処理することによって再生し得る。遊離形は、特定の物理的特性、例えば、極性溶媒における可溶性においてそのそれぞれの塩の形とは異なり得るが、酸性及び塩基性塩は、そのほかの点では、本発明の目的上、そのそれぞれの遊離形と薬学的に同等である。

【 0 1 3 6 】

本化合物の薬学的に許容され得る塩は、慣用の化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含む本発明の化合物から合成できる。通常、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによってか、遊離塩基を、適した溶媒又は種々の溶媒の組合せ中で、化学量論量の、又は過剰の所望の塩を形成する無機又は有機酸と反応させることのいずれかによって調製する。同様に、酸性化合物の塩も、適当な無機又は有機塩基との反応によって形成される。

【 0 1 3 7 】

したがって、本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩としては、塩基性の本化合物を無機若しくは有機酸又はポリマー酸と反応させることによって形成されるような、本発明の化合物の慣用の非毒性塩が挙げられる。例えば、慣用の非毒性塩としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、スルファミン酸、リン酸、亜リン酸、硝酸などから誘導されるもの並びに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク

10

20

30

40

50

酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ - 安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、パルミチン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、フェニル酢酸、アスパラギン酸、桂皮酸、ピルビン酸、エタンスルホン酸、エタン酸、ジスルホン酸、吉草酸、トリフルオロ酢酸などから調製された塩が挙げられる。適したポリマー塩の例としては、ポリマー酸、例えば、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースから誘導されたものが挙げられる。本化合物の薬学的に許容され得る塩は、1 当量の式 (I) の化合物と、1、2 又は 3 当量の無機又は有機酸とを含むことが好ましい。より詳しくは、本発明の薬学的に許容され得る塩としては、トリフルオロアセテート又は塩化物、特に、トリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

10

【0138】

本発明の化合物が酸性である場合、適した「薬学的に許容され得る塩」とは、薬学的に許容され得る非毒性塩基、例えば、無機塩基及び有機塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。薬学的に許容され得る有機非毒性塩基から誘導される塩としては、第一、第二及び第三アミン、置換アミン、例えば、天然に存在する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、リジン、ペタインカフェイン、コリン、N, N¹ - ジベンジルエチレンジアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、ブチルアミン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、トロメタミンなどの塩が挙げられる。

20

【0139】

上記の薬学的に許容され得る塩及びその他の通常の薬学的に許容され得る塩の調製は、バーグ (Berg) ら (1977)、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンスズ (Journal of Pharmaceutical Sciences)、
「ファーマシューティカル・サルツ (Pharmaceutical Salts)」
、66:1 ~ 19 頁によってより十分に記載されている。

30

【0140】

生理学的条件下では、化合物中の脱プロトン化酸性部分、例えば、カルボキシル基が陰イオン性であり得、この電子電荷が次いで、プロトン化又はアルキル化塩基性部分、例えば、第四級窒素原子の陽イオン電荷に対して内部的にバランスが崩れている可能性がある。本発明の化合物は、内部塩又は双性イオンの可能性があるということも留意される。

40

【0141】

本発明の化合物は、療法によるヒト又は動物の身体の治療法において使用できる。

【0142】

本発明は、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) の阻害によって寛解し得る状態の治療又は予防において使用するための化合物を提供する (例えば、ネイチャー・レビュー・ドラッグ・ディスカバリー (Nature Review Drug Discovery) (2005) 4:421 - 440 参照のこと)。

【0143】

したがって、本発明は、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) の阻害によって寛解し得る状態を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I

50

の化合物を提供する。

【0144】

本発明はまた、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害によって寛解し得る状態を治療又は予防するための方法であって、かかる治療又は予防を必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を投与することを含んでなる方法をも提供する。

【0145】

本発明のPARP阻害剤は、WO2005/082368に明記される疾患の治療にとって有用である。

【0146】

本発明の化合物は、炎症性疾患、例えば、臓器移植拒絶に起因する状態、例えば；関節の慢性炎症性疾患、例えば、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症及び骨吸収の増大と関連している骨疾患；炎症性腸疾患、例えば、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群及びクローン病；炎症性肺疾患、例えば、喘息、成人性呼吸窮迫症候群及び慢性閉塞性気道疾患；眼の炎症性疾患、例えば、角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎及び眼内炎；歯肉の慢性炎症性疾患、例えば、歯肉炎及び歯周炎；結核；ハンセン病；腎臓の炎症性疾患、例えば、尿毒症性合併症、糸球体腎炎及びネフローゼ；皮膚の炎症性疾患、例えば、硬化性皮膚炎、乾癬及び湿疹；中枢神経系の炎症性疾患、例えば、神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性及びアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症及びウイルス又は自己免疫脳炎；糖尿病性合併症、例えば、それだけには限らないが、免疫複合体血管炎、全身性エリテマトーデス(SLE)；心臓の炎症性疾患、例えば、心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症；並びに相当な炎症性要素を有し得る種々のその他の疾患、例えば、子癇前症、慢性肝不全、脳及び脊髄外傷及び多臓器機能不全症候群(MODS)(多臓器不全(MOF))の治療にとって有用である。炎症性疾患はまた、グラム陽性若しくはグラム陰性ショック、出血性ショック若しくはアナフィラキシーショック又は炎症促進性サイトカインに応じてがん化学療法によって誘導されるショック、例えば、炎症促進性サイトカインと関連しているショックによって示される、身体の全身性炎症でもあり得る。このようなショックは、例えば、がんに対する治療として投与される化学療法薬によって誘導され得る。

【0147】

したがって、本発明は、炎症性疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

【0148】

本発明はまた、炎症性疾患を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【0149】

本発明の化合物はまた、自然発生の発作に起因する、また、外科手術の際の再灌流傷害、例えば、腸の再灌流傷害；心筋の再灌流傷害；心肺バイパス術、大動脈瘤修復手術、頸動脈内膜剝離術又は出血性ショックに起因する再灌流傷害；心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸及び角膜などの臓器の移植に起因する再酸素負荷傷害の治療又は予防において有用であり得る。

【0150】

したがって、本発明は、再灌流傷害を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式Iの化合物を提供する。

【0151】

本発明はまた、再灌流傷害を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 5 2 】

本発明の化合物はまた、虚血状態、例えば、臓器移植に起因するもの、例えば、安定狭心症、不安定狭心症、心筋虚血、肝虚血、腸間膜動脈虚血、腸管虚血、重症肢虚血、慢性重症肢虚血、脳虚血、急性心虚血、虚血性腎疾患、虚血性肝疾患、虚血性腎障害、敗血症性ショック及び中枢神経系の虚血性疾患、例えば、卒中又は脳虚血の治療又は予防において有用であり得る。

【 0 1 5 3 】

したがって、本発明は、虚血状態を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 5 4 】

本発明はまた、虚血状態を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 5 5 】

本発明は、卒中を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 5 6 】

本発明はまた、卒中を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物はまた、慢性又は急性腎不全の治療又は予防にとって有用であり得る。

【 0 1 5 8 】

したがって、本発明は、腎不全を治療又は予防する医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 5 9 】

本発明はまた、腎不全を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 6 0 】

本発明の化合物はまた、心臓血管疾患以外の血管疾患、例えば、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓血管炎、レイノー病及びレイノー現象、先端チアノーゼ、紅痛症、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈瘻、リンパ浮腫及び脂肪性浮腫の治療又は予防にとって有用であり得る。

【 0 1 6 1 】

したがって、本発明は、心臓血管疾患以外の血管疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 6 2 】

本発明はまた、心臓血管疾患以外の血管疾患を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 6 3 】

本発明の化合物はまた、心臓血管疾患、例えば、慢性心不全、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、循環性ショック、心筋症、心臓移植、心筋梗塞及び心不整脈、例えば、心房細動、上室性頻拍、心房粗動及び発作性心房頻拍の治療又は予防にとって有用であり得る。

【 0 1 6 4 】

したがって、本発明は、心臓血管疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 6 5 】

本発明はまた、心臓血管疾患を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要

10

20

30

40

50

とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【0166】

本発明の化合物はまた、糖尿病、例えば、I 型糖尿病（インスリン依存性糖尿病）、II 型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）、妊娠性糖尿病、自己免疫性糖尿病、異常インスリン症、膵臓疾患による糖尿病、その他の内分泌疾患と関連している糖尿病（例えば、クッシング症候群、先端巨大症、褐色細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、原発性アルドステロン症又はソマトスタチン産生腫瘍）、A 型インスリン耐性症候群、B 型インスリン耐性症候群、脂肪萎縮性糖尿病及び（3 細胞毒素によって誘導される糖尿病を治療又は予防するために有用であり得る。本発明の化合物はまた、糖尿病性合併症、例えば、糖尿病性白内 10
障、緑内障、網膜症、腎症、（アスマicroアルミニリア（*as microaluminuria*）及び進行性糖尿病性腎症のような）、多発ニューロパチー、足の壊疽、アテローム硬化性冠動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性高浸透圧性昏睡、単ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、足部潰瘍、関節障害及び皮膚又は粘膜合併症（例えば、感染、シンスポット（*shin spot*）、カンジダ感染又はネクロビオシス・リポイジカ・ダイアベイチコラムオベシティー（*necrobiosis lipoidica diabeticorum obesity*））、高脂血症、高血圧症、インスリン抵抗性症候群、冠動脈疾患、網膜症、糖尿病性ニューロパチー、多発ニューロパチー、単ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、足部潰瘍、関節障害、真菌感染症、細菌感染症及び心筋症を治療又は予防するのに有用であり得る。 20

【0167】

したがって、本発明は、糖尿病を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【0168】

本発明はまた、糖尿病を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【0169】

本発明の化合物はまた、がん、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨 30
原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（*endotheliosarcoma*）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（*lymphangioendotheliosarcoma*）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、膵臓がん、骨がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、食道がん、胃がん、口腔がん、鼻腔がん、咽喉がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、小細胞肺癌、膀胱癌、肺がん、上皮性癌、皮膚がん、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫；血液によって媒介されるがん、例えば、急性リンパ性白血病（「ALL」）、急性リンパ芽球性 B 細胞白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病（「AML」）、急性前骨髄球性白血病（「APL」）、急性単芽球性白血病、急性赤血球白血 40
球白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病（「CML」）、慢性リンパ性白血病（「CLL」）、ヘアリー細胞白血病及び多発性骨髄腫；急性及び慢性白血病、例えば、リンパ芽球性、骨髄性、リンパ球性、慢性骨髄性白血病；リンパ腫、例えば、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、重鎖病及び真性多血症；CNS 及び脳腫瘍、例えば、グリオーマ、毛様細胞性星細胞腫、星細胞腫、未分化星細胞腫、多形神経膠芽腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起膠腫、髄膜腫、前庭神経鞘腫、腺腫、転移性脳腫瘍、髄膜腫、脊髄腫瘍及び髄芽腫などの固形がんの治療又は予防にとって有用であり得る。

【0170】

10

20

30

40

50

したがって、本発明は、がんを治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 7 1 】

本発明はまた、がんを治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【 0 1 7 2 】

本発明の化合物はまた、相同組換え (H R) 依存性 D N A D S B 修復活性に欠陥のあるがんの治療のために使用し得る (W O 2 0 0 6 / 0 2 1 8 0 1 参照のこと) 。

【 0 1 7 3 】

H R 依存性 D N A D S B 修復経路は、連続する D N A ヘリックスを再編成するよう相同機構によって D N A 中の二本鎖切断 (D S B) を修復する (ネイチャー・ジェネティクス (N a t u r e G e n e t i c s) (2 0 0 1) 2 7 (3) : 2 4 7 - 2 5 4) 。 H R 依存性 D N A D S B 修復経路の成分として、それだけには限らないが、 A T M (N M - 0 0 0 0 5 1) 、 R A D 5 1 (N M - 0 0 2 8 7 5) 、 R A D 5 1 L 1 (N M - 0 0 2 8 7 7) 、 R A D 5 1 C (N M - 0 0 2 8 7 6) 、 R A D 5 1 L 3 (N M - 0 0 2 8 7 8) 、 D M C 1 (N M - 0 0 7 0 6 8) 、 X R C C 2 (N M 7 0 0 5 4 3 1) 、 X R C C 3 (N M - 0 0 5 4 3 2) 、 R A D 5 2 (N M - 0 0 2 8 7 9) 、 R A D 5 4 L (N M - 0 0 3 5 7 9) 、 R A D 5 4 B (N M - 0 1 2 4 1 5) 、 B R C A - 1 (N M - 0 0 7 2 9 5) 、 B R C A - 2 (N M - 0 0 0 0 5 9) 、 R A D 5 0 (N M - 0 0 5 7 3 2) 、 M R E I 1 A (N M - 0 0 5 5 9 0) 、 N B S 1 (N M - 0 0 2 4 8 5) 、 A D P R T (P A R P - 1) 、 A D P R T L 2 (P A R P - 2) 、 C T P S 、 R P A 、 R P A 1 、 R P A 2 、 R P A 3 、 X P D 、 E R C C 1 、 X P F 、 M M S 1 9 、 R A D 5 1 p 、 R A D 5 1 D 、 D M C 1 、 X R C C R 、 R A D 5 0 、 M R E 1 1 、 N B 5 1 、 W R N 、 B L M K U 7 0 、 R U 8 0 、 A T R C H K 1 、 C H K 2 、 F A N C A 、 F A N C B 、 F A N C C 、 F A N C D 1 、 F A N C D 2 、 F A N C E 、 F A N C F 、 F A N C G 、 R A D 1 及び R A D 9 が挙げられる。 H R 依存性 D N A D S B 修復経路に関与しているその他のタンパク質として、 E M S Y などの調節因子が挙げられる (セル (C e l l) (2 0 0 3) 1 1 5 : 5 2 3 - 5 3 5) 。

【 0 1 7 4 】

H R 依存性 D N A D S B 修復に欠陥のあるがんは、その経路によって D N A D S B を修復する能力が、正常細胞と比較して低下しているか、抑制されている 1 種以上のがん細胞を含み得るか、からなるものであり得る、すなわち、 1 種以上のがん細胞において、 H R 依存性 D N A D S B 修復経路の活性が低下しているか、抑制されている可能性がある。

【 0 1 7 5 】

H R 依存性 D N A D S B 修復に欠陥のあるがんを有する個体の 1 種以上のがん細胞では、 H R 依存性 D N A D S B 修復経路の 1 種以上の成分の活性が無効にされている場合もある。 H R 依存性 D N A D S B 修復経路の成分は、当該技術分野では十分に特性決定されており (例えば、サイエンス (S c i e n c e) (2 0 0 1) 2 9 1 : 1 2 8 4 - 1 2 8 9 参照) 、上記で列挙された成分が挙げられる。

【 0 1 7 6 】

本発明は、 H R 依存性 D N A D S B 修復活性に欠陥のあるがんを治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式 I の化合物を提供する。

【 0 1 7 7 】

本発明はまた、 H R 依存性 D N A D S B 修復活性に欠陥のあるがんを治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 I の化合物又は式 I の化合物を含む組成物を投与することを含む。

【 0 1 7 8 】

一実施態様では、がん細胞は、 A T M (N M - 0 0 0 0 5 1) 、 R A D 5 1 (N M - 0

10

20

30

40

50

02875)、RAD51 L1(NM-002877)、RAD51C(NM-002876)、RAD51L3(NM-002878)、DMC1(NM-007068)、XRCC2(NM7005431)、XRCC3(NM-005432)、RAD52(NM-002879)、RAD54L(NM-003579)、RAD54B(NM-012415)、BRCA-1(NM-007295)、BRCA-2(NM-000059)、RAD50(NM-005732)、MRE11A(NM-005590)、NBS1(NM-002485)、ADPRT(PARP-1)、ADPRTL2(PARP-2)、CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD、ERCC1、XPF、MMS19、RAD51p、RAD51D、DMC1、XRCCR、RAD50、MRE11、NBS1、WRN、BLMKU70、RU80、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANGC、RAD1及びRAD9より選択される1種以上の表現型のHR依存性DNA DSB修復活性に欠陥がある。

10

【0179】

別の実施態様では、がん細胞は、BRCA1及び/又はBRCA2に欠陥のある表現型を有する。この表現型を有するがん細胞は、BRCA1及び/又はBRCA2に欠陥があり得る、すなわち、例えば、コードする核酸における突然変異又は多型性によって、又は調節因子をコードする遺伝子、例えば、BRCA2調節因子をコードするEMS Y遺伝子における増幅、突然変異若しくは多型性によってがん細胞において、BRCA1及び/又はBRCA2の発現及び/又は活性が低下しているか、無効にされている場合がある(セル(Cell)(2003)115:523-535)。

20

【0180】

BRCA-1及びBRCA-2は、公知の腫瘍サプレッサーであり、その野生型対立遺伝子は、ヘテロ接合性保有者の腫瘍において失われていることが多い(オンコジーン(Oncogene)、(2002)21(58):8981-93;トレンド・モレキュラー・メディシン(Trends Molecular Medicine)、(2002)8(12):571-6)。BRCA-1及び/又はBRCA-2突然変異の、乳がんとの関連は、十分に特性決定されている(エクスペリメンタル・アンド・クリニカル・キャンサー・リサーチ(Experimental and Clinical Cancer Research)、(2002)21(付録3):9-12)。BRCA-2結合因子をコードするEMS Y遺伝子の増幅もまた、乳がん及び卵巣がんに関連しているとわかっている。BRCA-1及び/又はBRCA-2における突然変異の保有者はまた、卵巣、前立腺及び膵臓のがんの危険性が高い。BRCA-1及びBRCA-2における変動の検出は、当該技術分野で周知であり、例えば、EP699754、EP705903、ジェネティック・テストング(Genetic Testing)(1992)1:75-83;キャンサー・トリートメント・アンド・リサーチ(Cancer Treatment and Research)(2002)107:29-59;ネオプラズマ(Neoplasma)(2003)50(4):246-50;ケスカ・ジネコロジー(Ceska Gynecology)(2003)68(1):11-16)に記載されている。BRCA-2結合因子EMS Yの増幅を調べることは、セル(Cell)115:523-535に記載されている。PARP阻害剤は、BRCA-1及びBRCA-2に欠陥のある腫瘍の特異的死滅にとって有用であると実証されている(ネイチャー(Nature)(2005)434:913-916及び917-920)。

30

40

【0181】

したがって、本発明は、BRCA-1又はBRCA-2に欠陥のある腫瘍を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式Iの化合物を提供する。

【0182】

本発明はまた、BRCA-1又はBRCA-2に欠陥のある腫瘍を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

50

【0183】

一実施態様では、本PARP阻害剤は、BRCA2に欠陥のある細胞を排除するための予防的治療において使用できる（キャンサー・リサーチ（Cancer Research）（2005）65：10145参照のこと）。

【0184】

本発明の化合物は、神経変性疾患、例えば、ポリグルタミン増大と関連している神経変性、ハンチントン病、ケネディー病、脊髄小脳失調症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、タンパク質凝集関連神経変性、マシャド・ジョセフ病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、海綿状脳症、プリオン関連疾患及び多発性硬化症（MS）の治療又は予防にとって有用であり得る。

10

【0185】

したがって、本発明は、神経変性疾患を治療又は予防するための医薬の製造において使用するための式Iの化合物を提供する。

【0186】

本発明はまた、神経変性疾患を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を投与することを含んでなる。

【0187】

本発明の化合物はまた、レトロウイルス感染（US5652260）、網膜障害（カレント・アイ・リサーチ（Current Eye Research）（2004）、29：403）、皮膚の老化及びUV誘導性皮膚損傷（US5589483及びバイオケミカル・ファルマコロジー（Biochemical Pharmacology）（2002）63：921）の治療又は予防にとっても有用であり得る。

20

【0188】

本発明の化合物は、早期老化の治療又は予防及び加齢に関連した細胞機能障害の発生の延期にとって有用である（ファルマコロジカル・リサーチ（Pharmacological Research）（2005）52：93-99）。

【0189】

本発明の化合物は、単独又は標準的な製薬プラクティスに従って医薬組成物中で薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、増量剤、バッファー、安定化剤、保存料、滑沢剤と組合せのいずれかで、哺乳動物、好ましくは、ヒトに投与し得る。

30

【0190】

本発明の化合物は、全身に／末梢に、又は所望の作用部位に関わらず、任意の便利な投与経路、例えば、それだけには限らないが、経口（例えば、経口摂取によって）；局所（例えば、経皮、鼻腔内、眼への、頬側への、及び舌下を含む）；肺への（例えば、エアゾールを用いる、例えば、口又は鼻を通る吸入又は吹送療法による）；直腸への；膣への；非経口的、（例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、クモ膜下腔内、脊髄内、関節内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、角質下、関節腔内、クモ膜下及び胸骨内を含めた注射によって）；及びデポの埋め込みによって（例えば、皮下に又は筋肉内に）患者に投与してもよい。

40

【0191】

患者は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科の動物（例えば、マウス）、イヌ科の動物（例えば、イヌ）、ネコ科の動物（例えば、ネコ）、ウマ科（例えば、ウマ）、霊長類、サル（例えば、サル又は類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）又はヒトであり得る。

【0192】

本発明はまた、本発明の1種以上の化合物と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供する。有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性懸濁液若しくは油性懸濁液、分散性散剤若しくは顆粒剤、エマルジョン剤、

50

ハード若しくはソフトカプセル剤又はシロップ剤若しくはエリキシル剤のような経口使用に適した形であり得る。経口使用に意図される組成物は、医薬組成物を製造するための当該技術分野で公知の任意の方法にしたがって調製してよく、このような組成物は、薬学的に洗練された、味の良い製剤を提供するために、甘味剤、矯味剤、着色剤及び保存剤からなる群より選択される１種以上の薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造にとって適している非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤との混合物中に有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドン又はアラビアゴム、及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、薬物の嫌な味をマスクするため、若しくは消化管における崩壊及び吸収を遅延し、それによって長期間にわたる持続作用を提供するために既知技術によってコーティングされていもよい。例えば、水溶性の味をマスクする物質、例えば、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルセルロース又は時間遅延物質、例えば、エチルセルロース、酢酸酪酸セルロースを使用してもよい。

10

【 0 1 9 3 】

経口使用用製剤はまた、有効成分が不活性の固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されているハードゼラチンカプセル剤として、又は有効成分が水溶性担体、例えば、ポリエチレングリコール若しくはオイル媒体、例えば、ピーナッツオイル、流動パラフィン若しくはオリーブオイルと混合されているソフトゼラチンカプセル剤として提示してもよい。

20

【 0 1 9 4 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に活性物質を含む。このような賦形剤として、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアガムがあり；分散剤又は湿潤剤は天然に存在するリン脂質、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、若しくはエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノール、若しくはエチレンオキシドの脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、若しくはエチレンオキシドの、脂肪酸及び無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。水性懸濁液はまた、１種以上の保存料、例えば、エチル又はn-プロピル-p-ヒドロキシベンゾエートと、１種以上の着色剤と、１種以上の矯味剤と、１種以上の甘味剤、例えば、スクロース、サッカリン若しくはアスパルテームとを含み得る。

30

【 0 1 9 5 】

油性懸濁液は、有効成分を、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツオイル、又は鉱油、例えば、流動パラフィンに懸濁することによって製剤してもよい。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、ハードパラフィン又はセチルアルコールを含み得る。味の良い経口製剤を提供するために、上記のものなどの甘味剤及び矯味剤を加えてもよい。これらの組成物は、抗酸化物質、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール又は α -トコフェロールの添加によって保存できる。

40

【 0 1 9 6 】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性散剤及び顆粒剤は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び１種以上の保存料との混合物中の有効成分を提供する。適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は上記にすでに記載されているものによって示されている。さらなる賦形剤として、例えば、甘味剤、矯味剤及び着色剤も存在し得る。これらの組成物は、抗酸化物質、例えば、アスコルビン酸の添加によって保存できる。

50

【 0 1 9 7 】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形であり得る。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱油、例えば、流動パラフィン又はこれらの混合物であり得る。適した乳化剤は、天然に存在するリン脂質、例えば、ダイズレシチン、並びに脂肪酸と無水ヘキシトールに由来するエステル若しくは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、並びに前記部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。エマルジョンはまた、甘味料、矯味剤、保存料及び抗酸化物質も含み得る。

【 0 1 9 8 】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて製剤してよい。このような製剤はまた、鎮痛薬、防腐剤、矯味剤及び着色剤及び抗酸化薬も含み得る。

10

【 0 1 9 9 】

本医薬組成物は、滅菌注射用水溶液の形であり得る。使用してもよい許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。

【 0 2 0 0 】

滅菌注射用製剤はまた、有効成分が油相に溶解している滅菌注射用水中油型マイクロエマルジョンであり得る。例えば、有効成分をまず、ダイズオイルとレシチンの混合物に溶解してよい。次いで、このオイル溶液を、水とグリセロールの混合物に入れ、マイクロエミュレーション (microemulsion) を形成するよう処理する。

20

【 0 2 0 1 】

注射用溶液又はマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射によって患者の血流中に入れてもよい。或いは、本化合物の一定循環濃度を維持するような方法で溶液又はマイクロエマルジョンを投与することが有利であり得る。このような一定濃度を維持するために、連続的静脈内送達装置を利用してもよい。このような装置の一例として、Deltac CADD - PLUS (商標) モデル 5400 静脈内ポンプがある。

【 0 2 0 2 】

本医薬組成物は、筋肉内投与及び皮下投与用の滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形であり得る。この懸濁液は、上記に記載されている適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用い、既知技術に従って製剤してよい。滅菌注射用製剤はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であり得る。さらに、滅菌固定油も、溶媒又は懸濁媒体として慣用されている。この目的には、合成モノ又はジグリセリドをはじめ、任意の無刺激性固定油を使用してよい。さらに、脂肪酸、例えば、オレイン酸は注射用物質の調製において用途がある。

30

【 0 2 0 3 】

式 I の化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の形で投与してもよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸で融解して薬物を放出するのに適した非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。このような物質として、ココアバター、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコール及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物が挙げられる。

40

【 0 2 0 4 】

局所使用用には、式 I の化合物を含む、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などが用いられる。(この適用目的上、局所適用はマウスウォッシュ及び口腔洗浄薬を含むものとする。)

【 0 2 0 5 】

本発明の化合物は、適した経鼻ビヒクル及び送達装置の局所使用によって経鼻形態で、又は当業者に周知の経皮皮膚パッチの形のものを用いて経皮経路によって投与してもよい。経皮送達系の形で投与されるには、投与量の投与は、当然、投薬レジメンを通じて間欠

50

的ではなく連続となる。本発明の化合物はまた、ココアバター、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコール及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物などの基剤を用いて坐剤として送達してもよい。

【0206】

本発明の化合物を患者に投与する場合には、選択される投与量レベルは、種々の因子、例えば、それだけには限らないが、特定の化合物の活性、個々の症状の重篤度、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療期間、組合せて用いられるその他の薬物、化合物及び/又は物質並びに患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康及び従前の病歴に応じて変わる。一般には、投与量は、作用部位で、実質的な有害な又は悪影響を及ぼす副作用を引き起こさずに所望の作用を達成する局所濃度を達成するべきであるが、化合物の量及び投与経路は、最終的には医師の判断による。

10

【0207】

in vivo 投与は、一連の治療過程を通じて、1用量で、連続的に又は間欠的に（例えば、適当な間隔で分割用量で）達成してもよい。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者には周知であり、療法に用いられる製剤、療法の目的、治療されている標的細胞及び治療されている患者によって変わる。治療医師によって選択されている用量レベル及びパターンを用い、単回又は複数回投与を実施してよい。

【0208】

通常、活性化化合物の適した用量は、1日あたり患者の体重1キログラムあたり約100 μg ~ 約250 mg の範囲である。活性化化合物が、塩、エステル、プロドラッグなどである場合には、投与される量は、親化合物に基づいて算出され、そのため、用いられる実際の重量は比例して増大される。

20

【0209】

本化合物はまた、抗がん剤又は化学療法薬と組合せても有用である。

【0210】

本発明の化合物は、がん治療のための化学療法 - 及び放射線増感剤として有用であり得る。それらは、これまでにがんのための治療を受けたか、又は現在治療を受けている哺乳動物の治療にとって有用である。このような事前の治療として、先行化学療法、放射線療法、手術又は免疫療法、例えば、がんワクチンが挙げられる。

【0211】

30

したがって、本発明は、同時投与、別個の投与又は逐次投与のための式Iの化合物と抗がん剤の組み合わせを提供する。

【0212】

本発明はまた、がん療法における補助剤として使用するための、又はイオン化放射又は化学療法薬を用いる治療のために腫瘍細胞の薬効を増強するための医薬の製造において使用するための式Iの化合物を提供する。

【0213】

本発明はまた、化学療法又は放射線療法の方法を提供し、該方法は、それを必要とする患者に、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物を含む組成物を、イオン化放射又は化学療法薬と組合せて投与することを含んでなる。

40

【0214】

併用療法では、本発明の化合物は、それを必要とする患者に、その他の抗がん剤の投与に先立って（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間又は12週間前）、同時に、又は続いて（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間又は12週間後）投与してよい。種々の実施態様では、本化合物及び別の抗がん剤を、1分間離して、10分間離して、30分間離して、1時間未満離して、1時間~2時間離して、2時間~3時間離して、3時間~4時間離して、4時間~5時間離して、5時間~6時

50

間離して、6時間～7時間離して、7時間～8時間離して、8時間～9時間離して、9時間～10時間離して、10時間～11時間離して、11時間～12時間離して、24時間未満離して、又は48時間未満離して投与する。

【0215】

本発明の化合物及びその他の抗がん剤は、相加的に、又は相乗的に作用し得る。本化合物と別の抗がん剤の相乗的組み合わせは、これらの薬剤の一方又は両方の低投与量及び/又は本化合物とその他の抗がん剤の一方又は両方のあまり頻繁でない投与量の使用を可能にし、かつ/又は薬剤をあまり頻繁でなく投与することは、がんの治療における薬剤の効力を低減することなく、患者への薬剤の投与と関連する任意の毒性を低減し得る。さらに、相乗作用は、がんの治療におけるこれらの薬剤の効力の改善及び/又はいずれかの薬剤単独の使用と関連している任意の不都合な若しくは不要な副作用の低減をもたらし得る。

【0216】

本発明の化合物と組合せて使用するためのがんの薬剤又は化学療法薬の例は、V. T. デビタ (Devita) 及び S. ヘルマン (Hellman) (編) による、*キャンサー・プリンシプルズ・アンド・プラクティス・オブ・オンコロジー (Cancer Principles and Practice of Oncology)* 第6版 (2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins Publishers に見ることができる。当業者ならば、薬物及び関与するがんの個々の特徴に基づいて、どの組み合わせの薬剤が有用であるかを見分けることができる。このような抗がん剤として、それだけには限らないが、以下が挙げられる：HDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤及びその他の血管新生阻害剤、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、アポトーシス誘導剤及び細胞周期チェックポイントを干渉する薬剤。本化合物は、放射線療法と同時投与される場合に特に有用である。

【0217】

「HDAC阻害剤」の例として、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、バルプロ酸、酪酸及びCI-994が挙げられる。

【0218】

「エストロゲン受容体モジュレーター」とは、機序に関わらず、エストロゲンの、受容体との結合を干渉するか、阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレーターの例として、それだけには限らないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロボキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン及びSH646が挙げられる。

【0219】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」とは、機序に関わらず、アンドロゲンの、受容体との結合を干渉するか、阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレーターの例として、フィナステリド及びその他の5-レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール及び酢酸アピラテロンが挙げられる。

【0220】

「レチノイド受容体モジュレーター」とは、機序に関わらず、レチノイドの、受容体との結合を干渉するか、阻害する化合物を指す。このようなレチノイド受容体モジュレーターの例として、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミド及びN-4-カルボキシフェニルレチナミドが

挙げられる。

【0221】

「細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤」とは、細胞死を引き起こすか、又は細胞が機能するのを直接的に干渉することによって主に細胞増殖を阻害するか、又は細胞有糸分裂を阻害若しくは干渉する化合物、例えば、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素で活性化可能な化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂進行に関与しているキナーゼの阻害剤、代謝拮抗剤、生物応答修飾剤、ホルモン／抗ホルモン治療薬、造血性増殖因子、モノクローナル抗体によってターゲッティングされる治療薬、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤及びユビキチンリガーゼ阻害剤を指す。

10

【0222】

細胞傷害剤の例として、それだけには限らないが、シクロホスファミド、クロラムブシルカルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、ブスルファン、トレオスルファン、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジプロモダルシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、アロプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、メチルメタンスルホネート、プロカルバジン、ダカルバジン、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジプロスピジウム、プミテバ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン（profirmycin）、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス-アミンジクロロ（2-メチル-ピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルホスファアミド、GPX100、（トランス、トランス、トランス）-ビス-mu-（ヘキサン-1,6-ジアミン）-mu-[ジアミン-白金（II）]ビス[ジアミン（クロロ）白金（II）]テトラクロリド、ジアリジジニルスベルミン、三酸化ヒ素、1-（11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル）-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、ピラルピシン、アンチネオプラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755及び4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルピシン（WO 00/50032参照のこと）が挙げられる。

20

30

【0223】

一実施態様では、本発明の化合物は、アルキル化剤と組合せて使用してよい。

【0224】

アルキル化剤の例として、それだけには限らないが、ナイトロジェンマスタード：シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド及びクロラムブシル；ニトロソ尿素：カルムスチン（BCNU）及びロムスチン（CCNU）；アルキルスルホネート：ブスルファン及びトレオスルファン；トリアゼン：ダカルバジン、プロカルバジン及びテモゾロミド；白金含有複合体：シスプラチン、カルボプラチン、アロプラチン及びオキサリプラチンが挙げられる。

40

【0225】

一実施態様では、アルキル化剤はダカルバジンである。ダカルバジンは、約150mg/m²（患者の体表面積の）～約250mg/m²の範囲の投与量で患者に投与してよい。別の実施態様では、ダカルバジンは、1日1回5連続日の間、約150mg/m²～約250mg/m²の範囲の用量で患者に静脈内投与される。

【0226】

一実施態様では、アルキル化剤はプロカルバジンである。プロカルバジンは、約50mg/m²（患者の体表面積の）～約100mg/m²の範囲の投与量で患者に投与してよい。別の実施態様では、プロカルバジンは、1日1回5連続日の間、約50mg/m²～約100mg/m²の範囲の用量で患者に静脈内投与される。

50

【 0 2 2 7 】

－実施態様では、アルキル化剤はテモゾロアミドである。テモゾロミドは、約 1 5 0 m g / m 2 (患者の体表面積の) ~ 約 2 0 0 m g / m 2 の範囲の投与量で患者に投与してよい。別の実施態様では、テモゾロミドは、1 日 1 回 5 連続日の間、約 1 5 0 m g / m 2 ~ 約 2 0 0 m g / m 2 の範囲の用量で動物に経口投与される。

【 0 2 2 8 】

有糸分裂阻害剤の例として、アロコルヒチン、ハリコンドリン B、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドルスタチン (d o l s t a t i n) 1 0、マイタンシン、リゾキシ、チオコルヒチン及びトリチルシステインが挙げられる。

【 0 2 2 9 】

低酸素で活性化可能な化合物の一例として、チラパザミンがある。

【 0 2 3 0 】

プロテアソーム阻害剤の例として、それだけには限らないが、ラクタシスチン、ボルテゾミブ、エボキシミシン及びペプチドアルデヒド、例えば、M G 1 3 2、M G 1 1 5 及び P S I が挙げられる。

【 0 2 3 1 】

微小管阻害剤 / 微小管安定化剤の例として、バクリタキセル、硫酸ビンデシン、ビンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルピン、3', 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシ、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、オーリスタチン、セマドチン、R P R 1 0 9 8 8 1、B M S 1 8 4 4 7 6、ピンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - ブチルアミド、T D X 2 5 8、エボシロン (例えば、米国特許第 6, 2 8 4, 7 8 1 号及び同 6, 2 8 8, 2 3 7 号参照のこと) 及び B M S 1 8 8 7 9 7 が挙げられる。

【 0 2 3 2 】

トポイソメラーゼ阻害剤のいくつかの例として、トポテカン、ヒカプタミン (h y c a p t a m i n e)、イリノテカン、ルピテカン、エキサテカン、ギメテカン (g i m e t e c a n)、ジフロモテカン、シリル - カンプトテシン、9 - アミノカンプトテシン、カン
 プトテシン、クリスナツール、マイトマイシン C、6 - エトキシプロピオニル - 3',
 4' - O - エキソ - ベンジリデン - チャートリュウシン (c h a r t r e u s i n)、9 -
 メトキシ - N, N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ [3, 4, 5 - k l] アクリジン -
 2 - (6 H) プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒド
 ロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H, 1 2 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3', 4' :
 b, 7] - インドリジノ [1, 2 b] キノリン - 1 0, 1 3 (9 H, 1 5 H) ジオン、ル
 ルトテカン、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0 S) カンプトテシ
 ン、B N P 1 3 5 0、B N P I 1 1 0 0、B N 8 0 9 1 5、B N 8 0 9 4 2、リン酸エト
 ポシド、テニボシド、ソブゾキサン、2' - ジメチルアミノ - 2' - デオキシ - エトボシ
 ド、G L 3 3 1、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジ
 メチル - 6 H - ピリド [4, 3 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン
 、(5 a, 5 a B, 8 a a, 9 b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル
] - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニ
 ル] - 5, 5 a, 6, 8, 8 a, 9 - ヘキソヒドロフロ (3', 4' : 6, 7) ナフト (2, 3 - d) - 1, 3 - ジ
 オキソール - 6 - オン、2, 3 - (メチレンジオキシ) - 5 -
 メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナントリジニウム、6, 9 -
 ピス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5, 1 0 - ジオン、5
 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7, 1 0 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチ
 ルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4, 5, 1 - d e] アクリジン - 6 - オン、N - [1 -
 [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキ

10

20

30

40

50

サンテン - 4 - イルメチル]ホルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ[2 , 1 - c]キノリン - 7 - オン及びジメスナ; 非カンブトテシントポイソメラーゼ - 1 阻害剤、例えば、インドロカルバゾール; 及び二重トポイソメラーゼ I 及び II 阻害剤、例えば、ベンゾフェナジン、XR 2 0 1 1 5 7 6 1 M L N 及びベンゾピリドインドールがある。

【 0 2 3 3 】

一実施態様では、トポイソメラーゼ阻害剤はイリノテカンである。イリノテカンは、約 5 0 m g / m² (患者の体表面積の) ~ 約 1 5 0 m g / m² の範囲の投与量で患者に投与してよい。別の実施態様では、イリノテカンは、1 ~ 5 日目に、1 日 1 回 5 連続日の間、約 5 0 m g / m² ~ 約 1 5 0 m g / m² の範囲の用量で患者に静脈内投与し、次いで、2 8 ~ 3 2 日目に、1 日 1 回 5 連続日の間、約 5 0 m g / m² ~ 約 1 5 0 m g / m² の範囲の用量で再度静脈内投与し、次いで、5 5 ~ 5 9 日目に、1 日 1 回 5 連続日の間、約 5 0 m g / m² ~ 約 1 5 0 m g / m² の範囲の用量で再度静脈内投与される。

【 0 2 3 4 】

有糸分裂キネシン、特に、ヒト有糸分裂キネシン K S P の阻害剤の例は、P C T 公開 WO 0 1 / 3 0 7 6 8、WO 0 1 / 9 8 2 7 8、WO 0 2 / 0 5 6 8 8 0、WO 0 3 / 0 5 0 , 0 6 4、WO 0 3 / 0 5 0 , 1 2 2、WO 0 3 / 0 4 9 , 5 2 7、WO 0 3 / 0 4 9 , 6 7 9、WO 0 3 / 0 4 9 , 6 7 8、WO 0 3 / 0 3 9 4 6 0、WO 0 3 / 0 7 9 9 7 3、WO 0 3 / 0 9 9 2 1 1、WO 2 0 0 4 / 0 3 9 7 7 4、WO 0 3 / 1 0 5 8 5 5、WO 0 3 / 1 0 6 4 1 7、WO 2 0 0 4 / 0 8 7 0 5 0、WO 2 0 0 4 / 0 5 8 7 0 0、WO 2 0 0 4 / 0 5 8 1 4 8 及び WO 2 0 0 4 / 0 3 7 1 7 1 及び US 出願 US 2 0 0 4 / 1 3 2 8 3 0 及び US 2 0 0 4 / 1 3 2 7 1 に記載されている。一実施態様では、有糸分裂キネシンの阻害剤としては、それだけには限らないが、K S P の阻害剤、M K L P 1 の阻害剤、C E N P - E の阻害剤、M C A K の阻害剤、K i f 1 4 の阻害剤、M p h o s p h 1 の阻害剤及び R a b 6 - K I F L の阻害剤が挙げられる。

【 0 2 3 5 】

「有糸分裂進行に関与しているキナーゼの阻害剤」としては、それだけには限らないが、オーロラキナーゼの阻害剤、ボロ様キナーゼ (P L K) の阻害剤 (特に、P L K - 1 の阻害剤)、b u b - 1 の阻害剤及び b u b - R 1 の阻害剤が挙げられる。

【 0 2 3 6 】

「抗増殖剤」としては、アンチセンス RNA 及び DNA オリゴヌクレオチド、例えば、G 3 1 3 9、ODN 6 9 8、R V A S K R A S、G E M 2 3 1 及び I N X 3 0 0 1 並びに代謝拮抗剤、例えば、エノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビン・オクホスフェート (c y t a r a b i n e o c f o s f a t e)、ホステアビン (f o s t e a b i n e) ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド (p a l t i t r e x i d)、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル)スルホニル] - N' - (3 , 4 - ジクロロフェニル)尿素、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル]グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル]アデニン、アブリジン、エクテイナサイジン、トロキサシタピン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ[5 , 4 - b][1 , 4]チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、1 1 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 1 4 - オキサ - 1 , 1 1 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スウェインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パル

ミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン及び3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンが挙げられる。

【0237】

モノクローナル抗体によってターゲッティングされる治療薬の例として、がん細胞特異的又は標的細胞特異的モノクローナル抗体と結合している細胞傷害剤又は放射性同位元素を有する治療薬が挙げられる。例として、ベキサールが挙げられる。

【0238】

「HMG - CoAレダクターゼ阻害剤」とは、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - CoAレダクターゼの阻害剤を指す。使用され得るHMG - CoAレダクターゼ阻害剤の例としては、それだけには限らないが、ロバスタチン（メバコール（登録商標）；米国特許第4,231,938号、同4,294,926号及び同4,319,039号参照のこと）、シンバスタチン（ゾコール（登録商標）；米国特許第4,444,784号、同4,820,850号及び同4,916,239号を参照のこと）、プラバスタチン（プラバコール（登録商標）；米国特許第4,346,227号、同4,537,859号、同4,410,629号、同5,030,447号及び同5,180,589号参照のこと）、フルバスタチン（レスコール（登録商標）；米国特許第5,354,772号、同4,911,165号、同4,929,437号、同5,189,164号、同5,118,853号、同5,290,946号及び同5,356,896号参照のこと）及びアトルバスタチン（リピトール（登録商標）；米国特許第5,273,995号、同4,681,893号、同5,489,691号及び同5,342,952号参照のこと）が挙げられる。本方法において使用してもよいこれらの及びさらなるHMG - CoAレダクターゼ阻害剤の構造式は、M・ヤルパニ（Yalpani）、「コレステロール・ローリング・ドラッグス（Cholestelol Lowering Drugs）」、ケミストリー・アンド・インダストリー（Chemistry & Industry）、85～89頁（1996年2月5日）の87頁及び米国特許第4,782,084号及び同4,885,314号に記載されている。本明細書で用いる場合、用語HMG - CoAレダクターゼ阻害剤は、薬学的に許容され得るラクトン及びオープンアシッド形（すなわち、ラクトン環が開環されて遊離酸を形成している）並びにHMG - CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の塩及びエステルの形のすべてを含み、したがって、このような塩、エステル、オープンアシッド及びラクトンの形の使用は本発明の範囲内に含まれる。

【0239】

「プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」とは、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ酵素のうち任意の1種又は任意の組合せを阻害する化合物、例えば、ファルネシル - タンパク質トランスフェラーゼ（FPTアーゼ）、ゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼI型（GGPTアーゼ - I）及びゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼII型（GGPTアーゼ - II、Rab GGPTアーゼとも呼ばれる）を指す。

【0240】

プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の刊行物及び特許に見ることができる：WO96/30343、WO97/18813、WO97/21701、WO97/23478、WO97/38665、WO98/28980、WO98/29119、WO95/32987、米国特許第5,420,245号、同5,523,430号、同5,532,359号、同5,510,510号、同5,589,485号、同5,602,098号、欧州特許公報0618221号、同0675112号、同0604181号、同0696593号、WO94/19357、WO95/08542、WO95/11917、WO95/12612、WO95/12572、WO95/10514、米国特許第5,661,152号、WO95/10515、WO95/10516、WO95/24612、WO95/34535、WO95/25086、WO96/05529、WO96/06138、WO96/06193、WO96/16443、WO96/21701、WO96/21456、WO96/22278、WO96/24611

、WO96/24612、WO96/05168、WO96/05169、WO96/00736、米国特許第5,571,792号、WO96/17861、WO96/33159、WO96/34850、WO96/34851、WO96/30017、WO96/30018、WO96/30362、WO96/30363、WO96/31111、WO96/31477、WO96/31478、WO96/31501、WO97/00252、WO97/03047、WO97/03050、WO97/04785、WO97/02920、WO97/17070、WO97/23478、WO97/26246、WO97/30053、WO97/44350、WO98/02436及び米国特許第5,532,359号。血管新生に対するプレニル・タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の一例については、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・キャンサー (European Journal of Cancer) (1999)、35(9):1394~1401) 参照のこと。

10

【0241】

「血管新生阻害剤」とは、機序にかかわらず、新しい血管の形成を阻害する化合物を指す。血管新生阻害剤の例としては、それだけには限らないが、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ受容体Flt-1 (VEGFR1) 及びFlk-1/KDR (VEGFR2) の阻害剤、上皮由来、繊維芽細胞由来又は血小板由来増殖因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン-、インターロイキン-12、ペントサンポリサルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、アスピリン及びイブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 並びにセレコキシブ及びロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤 (PNAS (1992) 89:7384; JNCI (1982) 69:475; アーカイブ・オブ・オプタルモロジー (Archive of Ophthalmology) (1990) 108:573; アナトミカル・レコード (Anatomical Record) (1994) 238:68; FEBSLetters (FEBSLetters) (1995) 372:83; クリニカル・オルソパディクス (Clinical Orthopaedics) (1995) 313:76; ジャーナル・オブ・モレキュラー・エンドクリノロジー (Journal of Molecular Endocrinology) (1996) 16:107; ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー (Japanese Journal of Pharmacology) (1997) 75:105; キャンサー・リサーチ (Cancer Research) (1997) 57:1625 (1997); セル (Cell) (1998) 93:705; インターナショナル・ジャーナル・オブ・モレキュラー・メディシン (International Journal of Molecular Medicine) (1998) 2:715; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry) (1999) 274:9116、ステロイド性抗炎症薬 (例えば、副腎皮質ステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロボニン-1、アンジオテンシンIIアンタゴニスト (ジャーナル・オブ・ラボラトリー・アンド・クリニカル・メディシン (Journal of Laboratory and Clinical Medicine) (1985) 105:141~145 頁参照のこと) 及びVEGFに対する抗体 (ネイチャー・バイオテクノロジー (Nature Biotechnology) (1999) 17:963~968; キム (Kim) ら (1993) ネイチャー (Nature) 362:841~844; WO00/44777 及び WO00/61186 参照のこと) が挙げられる。

20

30

40

【0242】

血管新生を調節又は阻害し、また、本発明の化合物と併用してもよいその他の治療薬として、血液凝固及び繊維素溶解システムを調節又は阻害する薬剤が挙げられる (クリニカ

50

ル・ケミストリー・アンド・ラボラトリー・メディシン (Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) (2000) 38: 679 ~ 692 における総説を参照のこと)。血液凝固及び繊維素溶解経路を調節又は阻害するような薬剤の例として、それだけには限らないが、ヘパリン (スロンボシス・アンド・ヘモスタシス (Thrombosis and Haemostasis) (1998) 80: 10 ~ 23 頁参照)、低分子量ヘパリン及びカルボキシペプチダーゼ阻害剤 (活性トロンビン活性化可能繊維素溶解阻害剤 [TAFIa] の阻害剤としても知られる) (スロンボシス・リサーチ (Thrombosis Research) (2001) 101: 329 ~ 354 参照のこと) が挙げられる。TAFIa 阻害剤は、PCT 公開 WO 03/013, 526 及び米国特許出願番号 60/349, 925 号 (2002 年 1 月 18 日に出願された) に記載されている。

10

【0243】

「細胞周期チェックポイントを干渉する薬剤」とは、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達するプロテインキナーゼを阻害し、それによってがん細胞を DNA 損傷剤に対して増感させる化合物を指す。このような薬剤として、ATR、ATM 及び Chk1 及び Chk2 キナーゼの阻害剤並びに cdk 及び cdc キナーゼ阻害剤が挙げられ、7-ヒドロキシスタウロスポリン、スタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202 (Cyclacel) 及び BMS-387032 によって具体的に示される。

【0244】

「細胞増殖及び生存シグナル伝達経路の阻害剤」とは、細胞表面受容体及びそれらの表面受容体のシグナル変換カスケード下流を阻害する医薬品を指す。このような薬剤として、EGFR の阻害剤 (例えば、ゲフィチニブ及びエルロチニブ)、ERB-2 の阻害剤 (例えば、トラスツズマブ)、IGFR の阻害剤 (例えば、WO 03/059951 に開示されるもの)、サイトカイン受容体の阻害剤、MET の阻害剤、PI3K の阻害剤 (例えば、LY294002)、セリン/トレオニンキナーゼ (例えば、それだけには限らないが、例えば、(WO 03/086404、WO 03/086403、WO 03/086394、WO 03/086279、WO 02/083675、WO 02/083139、WO 02/083140 及び WO 02/083138) に記載されるような Akt の阻害剤)、Raf キナーゼの阻害剤 (例えば、BAY-43-9006)、MEK の阻害剤 (例えば、CI-1040 及び PD-098059) 及び mTOR の阻害剤 (例えば、ワイス (Wyeth) CCI-779 及びアリアド (Ariad) AP23573) のような阻害剤が挙げられる。このような薬剤は、小分子阻害剤化合物及び抗体アンタゴニストを含む。

20

30

【0245】

「アポトーシス誘導剤」として、TNF 受容体ファミリーメンバーのアクチベーターが挙げられる (TRAIL 受容体を含む)。

【0246】

本発明はまた、選択的 COX-2 阻害剤である NSAID との組合せを包含する。この明細書の目的上、COX-2 の選択的阻害剤である NSAID は、細胞又はミクロソームアッセイによって評価される、COX-1 の IC₅₀ を上回る COX-2 の IC₅₀ の比によって測定される、少なくとも 100 倍の、COX-1 を上回る COX-2 の阻害に対する特異性を有するものとして定義される。このような化合物として、それだけには限らないが、すべて参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 5,474,995 号、同 5,861,419 号、同 6,001,843 号、同 6,020,343 号、同 5,409,944 号、同 5,436,265 号、同 5,536,752 号、同 5,550,142 号、同 5,604,260 号、同 5,698,584 号、同 5,710,140 号、WO 94/15932、米国特許第 5,344,991 号、同 5,134,142 号、同 5,380,738 号、同 5,393,790 号、同 5,466,823 号、同 5,633,272 号及び同 5,932,598 号に開示されるものが挙げられる。

40

【0247】

50

本治療方法において特に有用であるCOX-2の阻害剤として、5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン又はその薬学的に許容され得る塩がある。

【0248】

COX-2の特異的阻害剤として記載されており、ひいては、本発明において有用である化合物として、それだけには限らないが、以下が挙げられる：パラコキシブ、セレブレックス（登録商標）及びベクストラ（登録商標）又はその薬学的に許容され得る塩。

【0249】

血管新生阻害剤のその他の例としては、それだけには限らないが、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクタ-6-イル（クロロアセチル）カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸マンノペンタオースホスフェート、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホネート)及び3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)が挙げられる。

【0250】

上記で用いた「インテグリン遮断薬」とは、生理学的リガンドの、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンとの結合を選択的にアンタゴナイズ、阻害、又は対抗する化合物、生理学的リガンドの、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリンとの結合を選択的にアンタゴナイズ、阻害、又は対抗する化合物、生理学的リガンドの、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン及び $\alpha_v\beta_5$ インテグリンの両方との結合をアンタゴナイズ、阻害、又は対抗する化合物及び毛細血管内皮細胞上に発現される特定のインテグリン（類）の活性をアンタゴナイズ、阻害、又は対抗する化合物を指す。この用語はまた、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 及び $\alpha_6\beta_4$ インテグリンのアンタゴニストも指す。この用語はまた、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 及び $\alpha_6\beta_4$ インテグリンの任意の組合せのアンタゴニストも指す。

【0251】

チロシンキナーゼ阻害剤のいくつかの具体的な例としては、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロボキシル]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エボキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンスルホネート、4-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミン及びEMD121974が挙げられる。

【0252】

一実施態様では、本発明の化合物は、選択的N3-アデニンメチル化剤、例えば、MeOSO₂(CH₂)-レキシトロプシン(Me-Lex)によって誘導される壊死の出現の治療又は予防にとって有用である。

【0253】

抗がん化合物以外の化合物との組合せも、本方法に包含される。例えば、目下、特許請求される化合物の、PPAR-（すなわち、PPAR-ガンマ）アゴニスト及びPPAR-（すなわち、PPAR-デルタ）アゴニストとの組合せは、特定の悪性腫瘍の治療において有用である。PPAR- 及びPPAR- とは、核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 及び である。内皮細胞上でのPPAR- の発現及び血管新生におけるその関与は、文献に報告されている（ジャーナル・オブ・カルディオバスキュラー・ファルマコロジー（Journal of Cardiovascular Pharmacology）（1998）31：909～913；ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal of Biological Chemistry）（1999）274：9116～9121；インベスティゲーション・オプタルモロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス（Investigation Ophthalmology and Visual Science）（2000）41：2309～2317参照のこと）。より最近、PPAR- アゴニストは、in vitroでVEGFに対する血管新生反応を阻害することがわかり、トログリタゾン及びマレイン酸ロシグリタゾンは両方とも、マウスにおいてレチナール新血管新生の発生を阻害する（アーカイブ・オブ・オプタルモロジー（Archive of Ophthalmology）（2001）119：709～717頁）。PPAR- アゴニスト及びPPAR- / アゴニストの例としては、それだけには限らないが、チアゾリジンジオン（例えば、DRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン）、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸（US59/782,856に開示される）及び2I-7-（3-（2-クロロ-4-（4-フルオロフェノキシ）フェノキシ）プロポキシ）-2-エチルクロマン-2-カルボン酸（US60/235,708及び60/244,697に開示される）が挙げられる。

【0254】

本発明の別の実施態様は、ここで開示される化合物の、抗ウイルス剤（例えば、ヌクレオシド類似体、例えば、がんの治療のためのガンシクロビルとの併用である。WO98/04290を参照のこと。

【0255】

本発明の別の実施態様は、ここで開示される化合物の、がんの治療のための遺伝子療法との併用である。がんを治療するための遺伝子戦略の概観については、ホール（Hall）ら（アメリカン・ジャーナル・オブ・ヒューマン・ジェネティクス（American Journal of Human Genetics）（1997）61：785～789及びクフェ（Kufe）ら（キャンサー・メディシン（Cancer Medicine）、第5版、876～889頁、BCデッカー（Decker）、ハミルトン（Hamilton）2000）参照のこと。遺伝子療法は、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用できる。このような遺伝子の例として、それだけには限らないが、組換えウイルス媒介性遺伝子導入によって送達され得るp53（例えば、米国特許第6,069,134号参照のこと）、uPA/uPARアンタゴニスト（ジーン・セラピー（Gene Therapy）（1998）8月；5（8）：1105～113中、「アデノウイルス・メディエーテッド・デリバリー・オブ・ア・ユーピーエー/ユーピーエーアル・アンタゴニスト・サプレセズ・アンギオジェネシス-ディペンデント・チューモア・グロース・アンド・ディセミネーション・イン・マウス（Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses angiogenesis-Dependent Tumor Grow

th and Dissemination in Mice)」、及びインターフェロン（ジャーナル・オブ・イムノロジー（Journal of Immunology）（2000）；164：217～222頁）が挙げられる。

【0256】

本発明の化合物はまた、生来固有の多剤耐性（MDR）、特に、輸送体タンパク質の高レベルの発現と関連しているMDRの阻害剤と併用投与してもよい。このようなMDR阻害剤として、p-糖タンパク質（P-gp）の阻害剤、例えば、LY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853、ベラパミル及びPSC833（パルスボダール）が挙げられる。

【0257】

本発明の化合物は、本発明の化合物の、単独又は放射線療法に伴う使用に起因し得る、悪心又は嘔吐、例えば、急性、遅発性、晩期及び先行嘔吐を治療するための制吐剤と併用してもよい。嘔吐の予防又は治療には、本発明の化合物を、その他の制吐剤、特に、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン及びザチセトロン（zatisetron）、GABA_B受容体アゴニスト、例えば、バクロフェン、コルチコステロイド、例えば、デカドロン（デキサメタゾン）、ケナログ、アリストコート、ナサリド（Nasaliide）、プレフェリド（Preferid）、ベネコルテン（Benecorten）又は米国特許第2,789,118号、同2,990,401号、同3,048,581号、同3,126,375号、同3,929,768号、同3,996,359号、同3,928,326号及び同3,749,712号に開示されるものなどのその他のもの；抗ドーパミン、例えば、フェノチアジン（例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジン及びメソリダジン）、メトクロプラミド又はドロナビノールと併用してもよい。一実施態様では、本化合物の投与に起因し得る嘔吐の治療又は予防のための、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト及びコルチコステロイドより選択される制吐剤をアジュバントとして投与する。

【0258】

本発明の化合物と組合せたニューロキニン-1受容体アンタゴニストの使用は、例えば、米国特許第5,162,339号、同5,232,929号、同5,242,930号、同5,373,003号、同5,387,595号、同5,459,270号、同5,494,926号、同5,496,833号、同5,637,699号、同5,719,147号；欧州特許公報EP0360390、同0394989、同0428434、同0429366、同0430771、同0436334、同0443132、同0482539、同0498069、同0499313、同0512901、同0512902、同0514273、同0514274、同0514275、同0514276、同0515681、同0517589、同0520555、同0522808、同0528495、同0532456、同0533280、同0536817、同0545478、同0558156、同0577394、同0585913、同0590152、同0599538、同0610793、同0634402、同0686629、同0693489、同0694535、同0699655、同0699674、同0707006、同0708101、同0709375、同0709376、同0714891、同0723959、同0733632及び同0776893；PCT国際特許公報WO90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/18899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/15585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/21677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/01159、同93/01165、同93/01169、同93/01170、同93/06099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/14113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/21181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/01402、同94/02461、同9

10

20

30

40

50

4 / 0 2 5 9 5、同 9 4 / 0 3 4 2 9、同 9 4 / 0 3 4 4 5、同 9 4 / 0 4 4 9 4、同 9
 4 / 0 4 4 9 6、同 9 4 / 0 5 6 2 5、同 9 4 / 0 7 8 4 3、同 9 4 / 0 8 9 9 7、同 9
 4 / 1 0 1 6 5、同 9 4 / 1 0 1 6 7、同 9 4 / 1 0 1 6 8、同 9 4 / 1 0 1 7 0、同 9
 4 / 1 1 3 6 8、同 9 4 / 1 3 6 3 9、同 9 4 / 1 3 6 6 3、同 9 4 / 1 4 7 6 7、同 9
 4 / 1 5 9 0 3、同 9 4 / 1 9 3 2 0、同 9 4 / 1 9 3 2 3、同 9 4 / 2 0 5 0 0、同 9
 4 / 2 6 7 3 5、同 9 4 / 2 6 7 4 0、同 9 4 / 2 9 3 0 9、同 9 5 / 0 2 5 9 5、同 9
 5 / 0 4 0 4 0、同 9 5 / 0 4 0 4 2、同 9 5 / 0 6 6 4 5、同 9 5 / 0 7 8 8 6、同 9
 5 / 0 7 9 0 8、同 9 5 / 0 8 5 4 9、同 9 5 / 1 1 8 8 0、同 9 5 / 1 4 0 1 7、同 9
 5 / 1 5 3 1 1、同 9 5 / 1 6 6 7 9、同 9 5 / 1 7 3 8 2、同 9 5 / 1 8 1 2 4、同 9
 5 / 1 8 1 2 9、同 9 5 / 1 9 3 4 4、同 9 5 / 2 0 5 7 5、同 9 5 / 2 1 8 1 9、同 9
 5 / 2 2 5 2 5、同 9 5 / 2 3 7 9 8、同 9 5 / 2 6 3 3 8、同 9 5 / 2 8 4 1 8、同 9
 5 / 3 0 6 7 4、同 9 5 / 3 0 6 8 7、同 9 5 / 3 3 7 4 4、同 9 6 / 0 5 1 8 1、同 9
 6 / 0 5 1 9 3、同 9 6 / 0 5 2 0 3、同 9 6 / 0 6 0 9 4、同 9 6 / 0 7 6 4 9、同 9
 6 / 1 0 5 6 2、同 9 6 / 1 6 9 3 9、同 9 6 / 1 8 6 4 3、同 9 6 / 2 0 1 9 7、同 9
 6 / 2 1 6 6 1、同 9 6 / 2 9 3 0 4、同 9 6 / 2 9 3 1 7、同 9 6 / 2 9 3 2 6、同 9
 6 / 2 9 3 2 8、同 9 6 / 3 1 2 1 4、同 9 6 / 3 2 3 8 5、同 9 6 / 3 7 4 8 9、同 9
 7 / 0 1 5 5 3、同 9 7 / 0 1 5 5 4、同 9 7 / 0 3 0 6 6、同 9 7 / 0 8 1 4 4、同 9
 7 / 1 4 6 7 1、同 9 7 / 1 7 3 6 2、同 9 7 / 1 8 2 0 6、同 9 7 / 1 9 0 8 4、同 9
 7 / 1 9 9 4 2 及び同 9 7 / 2 1 7 0 2；及び英国特許公報第 2 2 6 6 5 2 9 号、同 2 2
 6 8 9 3 1 号、同 2 2 6 9 1 7 0 号、同 2 2 6 9 5 9 0 号、同 2 2 7 1 7 7 4 号、同 2 2
 9 2 1 4 4 号、同 2 2 9 3 1 6 8 号、同 2 2 9 3 1 6 9 号及び同 2 3 0 2 6 8 9 号に十分
 に記載されている。このような化合物の調製は、参照により本明細書に組み込まれる前記
 の特許及び刊行物に十分に記載されている。

10

20

【 0 2 5 9 】

一実施態様では、本発明の化合物と併用するためのニューロキニン - 1 受容体アンタゴ
 ニストは、米国特許第 5 , 7 1 9 , 1 4 7 に記載される、2 - I - (1 - I - (3 , 5 -
 ビス (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニ
 ル) - 4 - (3 - (5 - オキソ - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ) メチル) モルホ
 リン又はその薬学的に許容され得る塩より選択される。

【 0 2 6 0 】

本発明の化合物はまた、貧血の治療において有用な薬剤とともに投与してもよい。この
 ような貧血治療薬として、例えば、連続赤血球新生受容体アクチベーター (例えば、エポ
 エチン) がある。

【 0 2 6 1 】

本発明の化合物はまた、好中球減少症の治療において有用である薬剤とともに投与して
 もよい。このような好中球減少症治療薬として、例えば、好中球の産生及び機能を調節す
 る造血増殖因子、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子、(G - C S F) がある。G - C
 S F の例として、フィルグラスチムが挙げられる。

【 0 2 6 2 】

本発明の化合物はまた、免疫増強薬、例えば、レバミソール、イソプリノシン及びザダ
 キシンとともに投与してもよい。

【 0 2 6 3 】

本発明の化合物はまた、ビスホスホネート (ビスホスホネート、ジホスホネート、ビス
 ホスホン酸及びジホスホン酸を含むと理解される) と組合せて、がん、例えば、骨がんを
 治療又は予防するのに有用であり得る。ビスホスホネートの例としては、それだけには限
 らないが、以下が挙げられる：エチドロネート (ダイドロネル)、パミドロネート (アレ
 ディア)、アレンドロネート (フォサマックス)、リセドロネート (アクトネル)、ゾレ
 ドロネート (ゾメタ)、イバンドロネート (ボニバ)、インカドロネート又はシマドロネ
 ート、クロドロネート、E B - 1 0 5 3、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネ
 ート及びチルドロネート並びにありとあらゆるその薬学的に許容され得る塩、誘導体、水

30

40

50

和物及び混合物。

【0264】

したがって、本発明の範囲は、目下特許請求される化合物の、イオン化放射と組合せた、及び/又はHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、抗ウイルス剤、生来固有の多剤耐性の阻害剤、制吐剤、貧血の治療において有用である薬剤、好中球減少症の治療において有用である薬剤、免疫増強剤、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを干渉する薬剤、アポトーシス誘導剤及びビスホスホネートより選択される第2の化合物と組合せた使用を包含する。

10

【0265】

用語「投与」及びその変形（例えば、化合物を「投与すること」）とは、本発明の化合物に関連して、化合物又は化合物のプロドラッグを、治療を必要とする動物の系に導入することを意味する。本発明の化合物又はそのプロドラッグが、1種以上のその他の活性薬剤（例えば、細胞傷害剤など）と組合せて提供される場合には、「投与」及びその変形は、本化合物又はそのプロドラッグ及びその他の薬剤の同時導入及び逐次導入を含むよう各々理解される。

【0266】

本明細書で用いる場合、用語「組成物」とは、指定の成分を指定量含む製品並びに指定量の指定の成分の組合せに直接的又は間接的に起因する任意の製品を包含するものとする。

20

【0267】

用語「治療上有効な量」とは、本明細書で用いる場合、研究者、獣医、医師又はその他の臨床医によって求められている、組織、系、動物又はヒトにおける生物学的反応又は医学的反応を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0268】

用語「治療」とは、病的状態に苦しむ哺乳動物の治療を指し、がん性細胞を死滅させることによって、その状態を軽減する作用、また状態の進行の阻害をもたらす作用も指し、進行速度の低減、進行速度の停止、状態の寛解及び状態の治癒を含む。予防対策としての治療（すなわち、予防）も含まれる。

30

【0269】

用語「薬学的に許容され得る」とは、本明細書で用いる場合、妥当なリスク対効果比に相応の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又はその他の問題若しくは合併症を伴わない、正常な医学的判断の範囲内で、患者（例えば、ヒト）の組織との接触において使用するのに適している、化合物、材料、組成物、及び/又は投与形に関連する。各担体、賦形剤などは、製剤中のその他の成分と適合するという意味で「許容され得る」ものでなくてはならない。

【0270】

用語「補助剤」とは、公知の治療手段に伴う化合物の使用を指す。このような手段として、種々のがんの種類の治療において用いられるような薬物の細胞傷害性レジメ（regime）及び/又はイオン化放射が挙げられる。特に、活性化合物は、いくつかのがん化学療法治療の作用を増強することがわかっており、これらとして、がんの治療に用いられる、トポイソメラーゼのクラスの毒（例えば、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン）、ほとんどの既知アルキル化剤（例えば、DTIC、テモゾラミド）及び白金ベースの薬物（例えば、カルボプラチン、シスプラチン）が挙げられる。

40

【0271】

一実施態様では、第2の化合物として用いられる血管新生阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、上皮由来増殖因子の阻害剤、繊維芽細胞由来増殖因子の阻害剤、血小板由来増殖因子の阻害剤、MMP（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断薬

50

、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、ペントサンポリサルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A - 4、スクアラミン、6 - O - クロロアセチル - カルボニル) - フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン - 1 又は V E G F に対する抗体より選択される。一実施態様では、エストロゲン受容体モジュレーターは、タモキシフェン又はラロキシフェンである。

【0272】

治療上有効な量の式 I の化合物を、放射線療法と組合せて、及び / 又は H D A C 阻害剤、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤 / 細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、ブレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、P P A R - アゴニスト、P P A R - アゴニスト、抗ウイルス剤、生来固有の多剤耐性の阻害剤、制吐剤、貧血の治療において有用な薬剤、好中球減少症の治療において有用な薬剤、免疫増強薬、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを干渉する薬剤、アポトーシス誘導剤及びビスホスホネートより選択される化合物と組合せて投与することを含むがんを治療する方法も、特許請求の範囲に含まれる。

【0273】

本発明のさらに別の実施態様は、治療上有効量の式 I の化合物を、パクリタキセル又はトラツズマブと組合せて投与することを含むがんを治療する方法である。

【0274】

本発明は、治療上有効な量の式 I の化合物を、C O X - 2 阻害剤と組合せて投与することを含むがんを治療又は予防する方法をさらに包含する。

【0275】

本発明はまた、治療上有効な量の式 I の化合物と、H D A C 阻害剤、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害剤 / 細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、ブレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管新生阻害剤、P P A R - アゴニスト、P P A R - アゴニスト、抗ウイルス剤、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを干渉する薬剤、アポトーシス誘導剤及びビスホスホネートより選択される化合物とを含む、がんを治療又は予防するのに有用な医薬組成物を含む。

【0276】

本発明のこれら及びその他の態様は、本明細書に含まれる教示から明らかとなる。

【0277】

化学の説明において、及び以下の実施例において用いられる略語は以下の通りである：

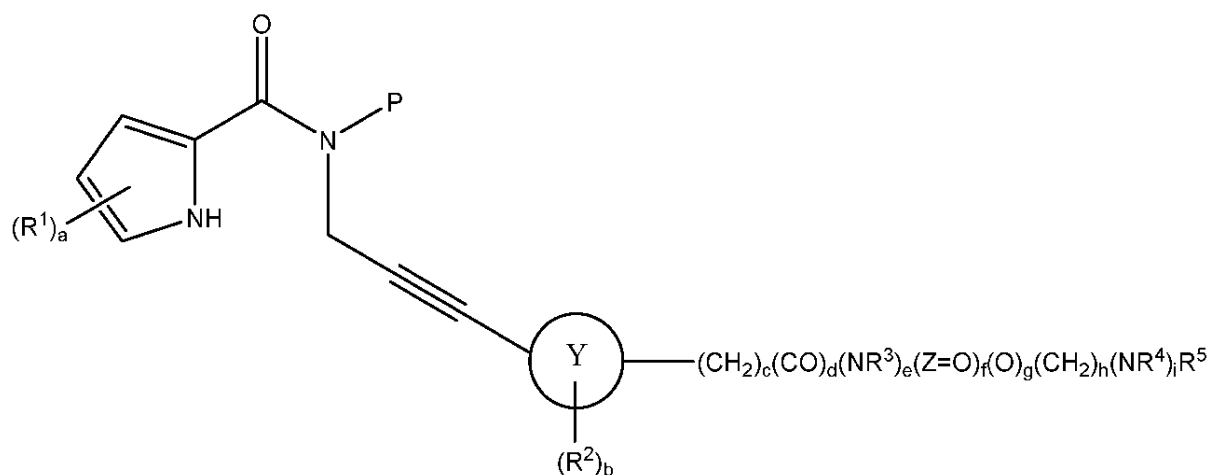
B o c (t e r t - ブトキシカルボニル) ; B u ₄ N C l (テトラブチルアンモニウムクロリド) ; D C C (N , N ' - ジシクロヘキシル - カルボジイミド) ; D C M (ジクロロメタン) ; D I E A (ジイソプロピルエチルアミン) ; D M A (N , N - ジメチルアセトアミド) ; D M F (ジメチルホルムアミド) ; D M S O (ジメチルスルホキシド) ; e q . (当量) ; E t O A c (エチルアセテート) ; E t O H (エタノール) ; H B T U (O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - ウロニウムヘキサフルオロ - ホスフェート) ; M e C N (アセトニトリル) ; M e O H (メタノール) ; M S (質量分析) ; M W (マイクロ波) ; N a B H ₄ (水素化ホウ素ナトリウム) ; N C S (N - クロロスクシンイミド) ; N M R (核磁気共鳴) ; R P - H P L C (逆相高速液体クロマトグラフィー) ; R T (室温) ; s a t . a q . (飽和水溶液) ; T E A (トリエチルアミン) ; T F A (トリフルオロ酢酸) ; 及び T H F (テトラヒドロフラン)。

【0278】

X が C H である式 I の化合物は、次式 I A :

【0279】

【化 10】



10

(IA)

【 0 2 8 0 】

[式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h 、 i 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 及び Z は、上記で定義のとおりであり、 P は保護基、例えば、2,4-ジメトキシベンジルである]

20

で示される化合物の環化によって調製できる。環化反応は、通常、マイクロ波中、約180℃で、DMSOなどの溶媒中、 Bu_4NCl 及び $NaOAc$ の存在下で、環化剤、例えば、 $Pd(OAc)_2$ などの触媒を用いて実施し得る。

【 0 2 8 1 】

続いて、標準法、例えば、DCM及びTFAを加えることと、マイクロ波中で約120℃に加熱することを用いて保護基(P)を除去できる。

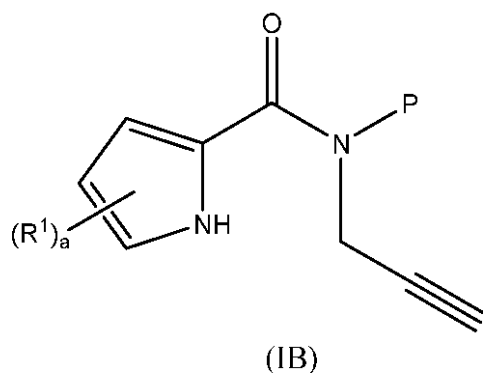
【 0 2 8 2 】

式IAの化合物は、式IBの化合物と式IC：

【 0 2 8 3 】

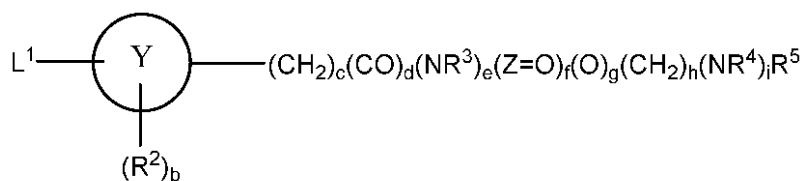
30

【化 11】



(IB)

40



(IC)

【 0 2 8 4 】

50

〔式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h 、 I 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 Z 及び P は、上記で定義のとおりであり、 L^1 は脱離基、例えば、トリフラート基又はハロゲン、例えば、ヨウ素である〕

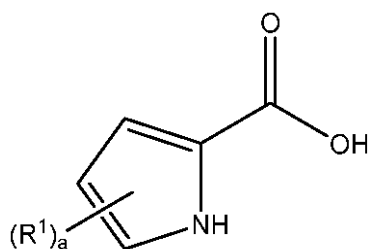
で示される化合物との縮合によって調製できる。この反応は、通常、ほぼ室温で、DMFなどの溶媒中、 Et_3N などの塩基、 $Pd(PPh_3)_4$ などの触媒の存在下で実施し得る。 CuI などの共触媒も用いてもよい。

【0285】

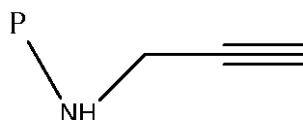
式IBの化合物は、活性化された式IDのカルボン酸と、式IE：

【0286】

【化12】



(ID)



(IE)

【0287】

〔式中、 a 、 R^1 及び P は、上記で定義のとおりである〕

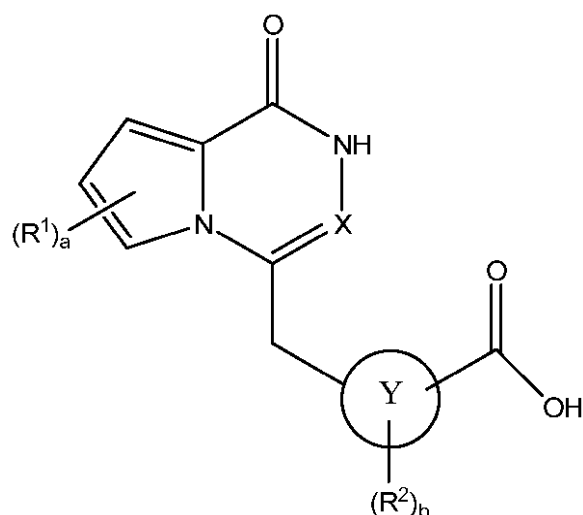
で示される化合物との縮合によって調製できる。この反応は、通常、還流で、MeCN及び水などの溶媒中、 $NaHCO_3$ などの塩基の存在下で実施する。式IDのカルボン酸は、ほぼ室温で、THFなどの溶媒中、 N -ヒドロキシスクシンイミド及びDCCと反応させることによって活性化し得る。TEA及びTBUTUはまた、ほぼ室温で、DMFなどの溶媒中で用いてもよい。

【0288】

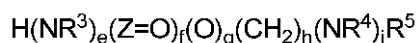
c が0であり、 d が1である式Iの化合物は、式IFの化合物と、式IG：

【0289】

【化13】



(IF)



(IG)

【0290】

〔式中、 a 、 b 、 e 、 f 、 g 、 h 、 I 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 及び Z は

、上記で定義のとおりである]

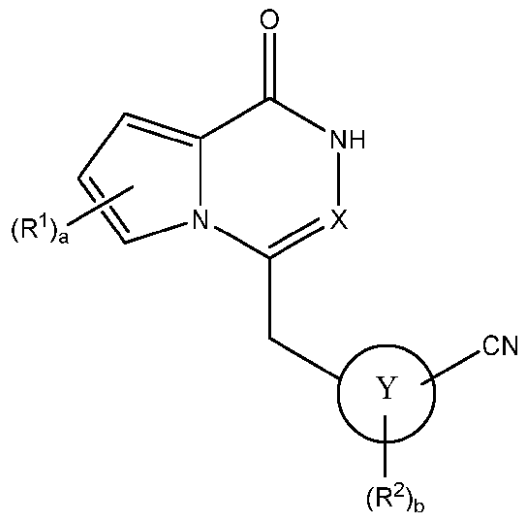
で示される化合物とを縮合させることによって調製できる。この反応は、通常、ほぼ室温で、DMAなどの溶媒中、HBTU及びDIEAなどのカップリング剤の存在下で実施する。或いは、TEAなどの塩基及びDMFなどの溶媒も用いてもよい。適当な組み合わせの出発材料を用い、式Iの化合物の合成における任意のステップにおいて類似のカップリング条件を使用し得る。

【0291】

式IFの化合物は、式IH：

【0292】

【化14】



(IH)

【0293】

[式中、a、b、R¹、R²、X及びYは、上記で定義のとおりである]

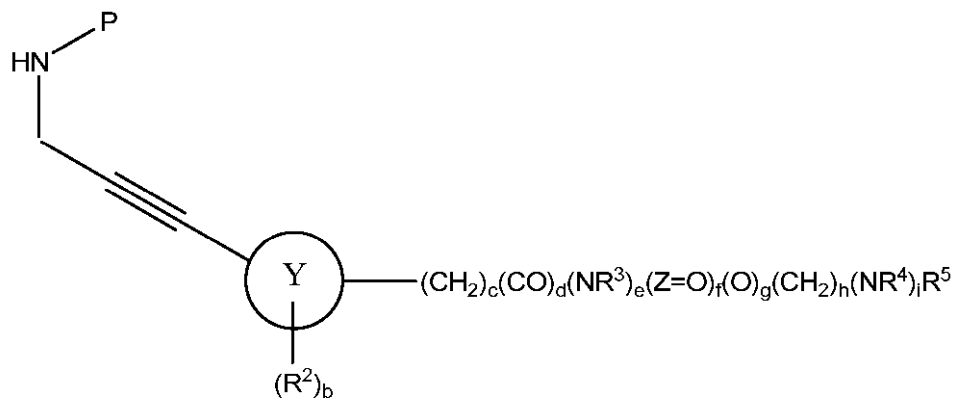
で示される化合物の加水分解によって調製できる。例えば、約90℃で、水性溶媒中、NaOHなどの塩基の存在下、標準加水分解条件を使用し得る。

【0294】

式IAの化合物は、活性化された式IDのカルボン酸と、式IJ：

【0295】

【化15】



(IJ)

【0296】

[式中、b、c、d、e、f、g、h、i、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z及びPは、

上記で定義のとおりである]

で示される化合物との縮合によって調製できる。この反応は、通常、還流で、MeCN及び水などの溶媒中、NaHCO₃などの塩基の存在下で実施する。式IDのカルボン酸は、上記の手順を用いて活性化し得る。

【0297】

式IJの化合物は、式ICの化合物と、式IEの化合物との縮合によって調製できる。この反応は、通常、ほぼ室温で、DMFなどの溶媒中、Et₃Nなどの塩基、CuI及びPd(PPh₃)₄などの触媒の存在下で実施する。

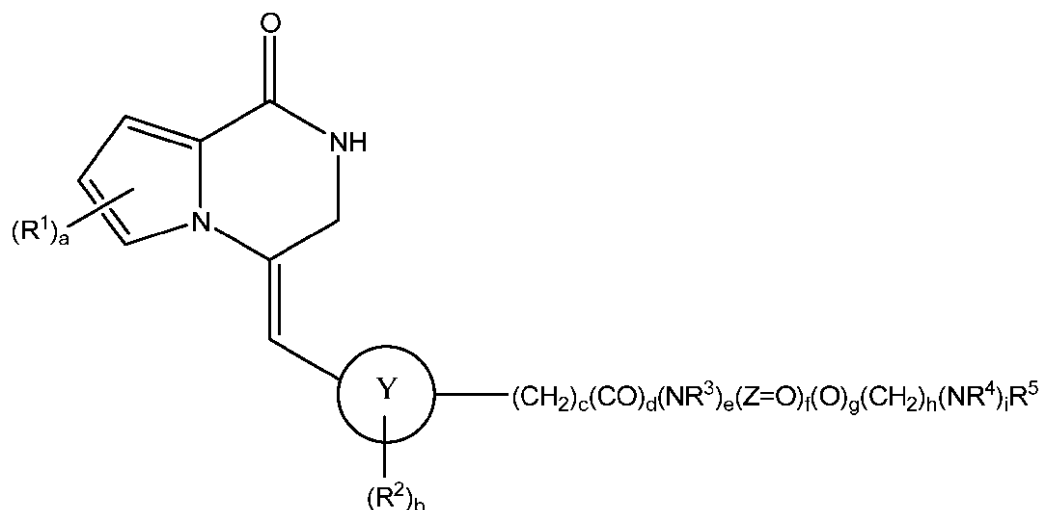
【0298】

XがCHである式Iの化合物は、式IK：

10

【0299】

【化16】



20

(IK)

【0300】

30

[式中、a、b、c、d、e、f、g、h、i、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y及びZは、上記で定義のとおりである]

で示される化合物の異性化によって調製できる。この異性化は、通常、還流で、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸を用いて実施し得る。

【0301】

式IKの化合物は、還流で、DCMなどの溶媒中、DBUの存在下などの塩基性条件下、式IAの化合物の環化によって調製できる。式IAの化合物中の保護基Pはまず、標準法、例えば、上記のものを用いて除去し得る。

【0302】

中間体の合成及び出発材料が記載されない場合には、これらの化合物は、市販されているか、市販の化合物から標準法によってか、又は本明細書における実施例の拡張によって作製し得る。

40

【0303】

式Iの化合物は、公知の方法によってか、上記の合成、スキームにおいて、また実施例において記載される方法によって式Iのその他の化合物に変換し得る。

【0304】

例えば、式Iの化合物又はその合成に用いられる任意の化合物の塩素化は、ほぼ室温～70℃で、THFなどの溶媒中、NCSなどの塩素供給源での処理によって実施し得る。約0～RTで、DCMなどの溶媒中、塩化スルフリルを用いてもよい。さらなる実施例はスキーム5中に示されている。

50

【0305】

本明細書に記載される任意の合成順序の間に、関与する任意の分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要であるが、及び／又は望まれる場合がある。これは、慣用の保護基、例えば、プロテクティング・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protecting Groups in Organic Synthesis)、第3版、グリーン (Greene)、T. W. 及びウッツ (Wuts)、P. G. M. ; ウィレー・インターサイエンス (Wiley Interscience)、1999 及びコチェンスキ (Kocienski)、P. J. プロテクティング・グループス (Protecting Groups)、チーメ (Thieme)、1994 に記載されるものによって達成され得る。保護基は、好都合なその後の段階で、当該技術分野で公知の方法を用いて除去してよい。例えば、Boc 保護基が存在する場合には、ほぼ室温で、DCM 及び／又は MeCN などの溶媒中、TFA の添加によって除去してよい。或いは、ほぼ室温で、HCl 及び 1, 4 - ジオキサンの存在下、EtOAc を用いてもよい。ベンジルカルボニル保護基は、標準法、例えば、水素雰囲気下でメタノールなどの溶媒中、Pd/C などの触媒で処理することを用いて水素化することによって除去してもよい。

10

【0306】

本発明の化合物は、以下のスキームに従って調製した。式内のすべての変数は、上記で定義のとおりである。

【0307】

スキーム 1

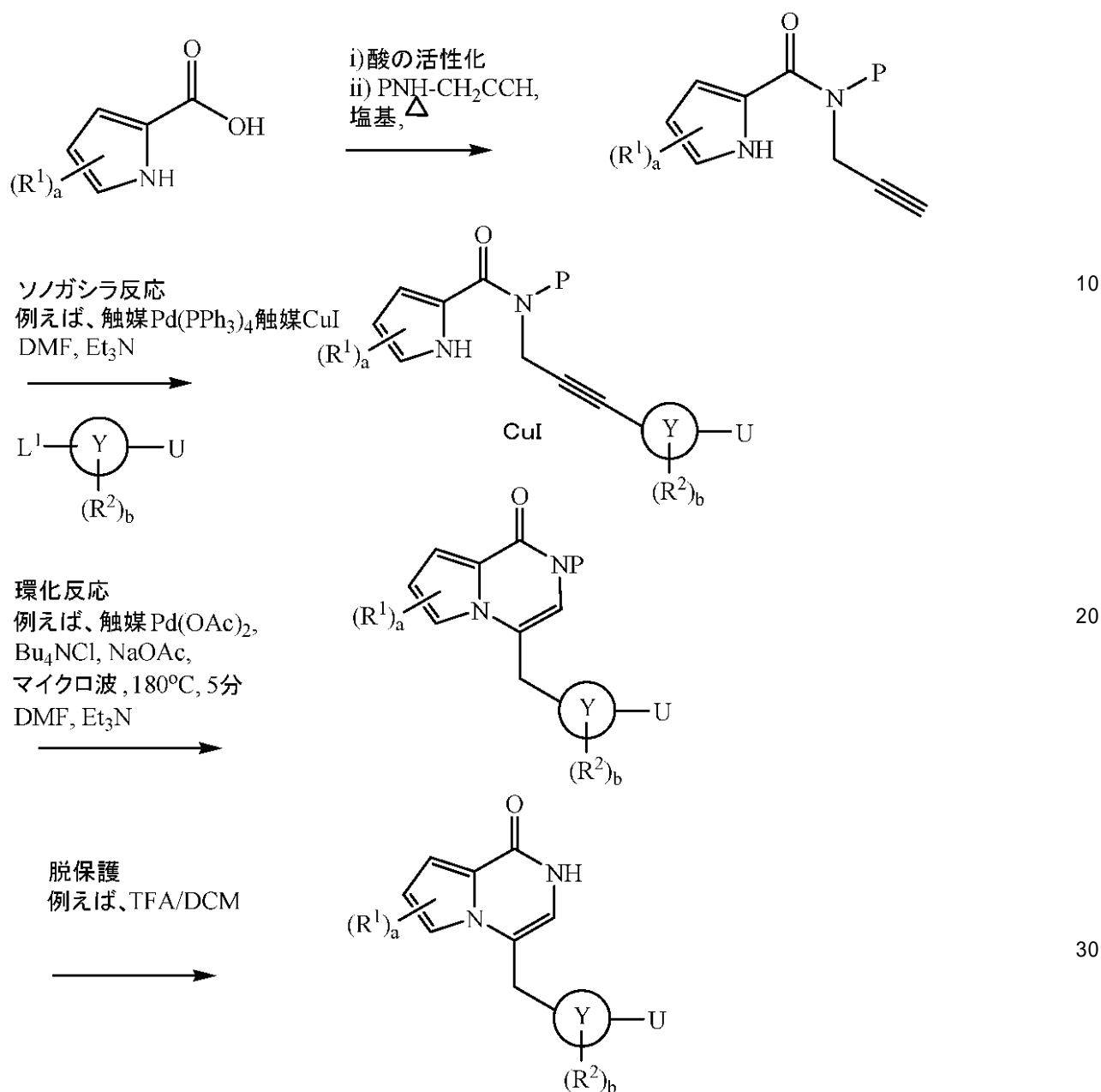
20

この発明に記載される化合物は、以下に記載される方法を用いて調製できる。例えば、ヒドロキシルスクシネートエステルを形成することによって活性化された、官能基をもたせた 2 - ピロールカルボン酸を、保護されたプロパルギルアミンを用いてカップリングして、所望のアミドを得ることができる。この段階で、銅及びパラジウム触媒及び塩基の存在下での、(ヘテロ)芳香族ハライド又はトリフラートを用いるソノガシラ反応によって、 sp^2 - sp クロスカップリング反応が起こり、重要な中間体を得られる。この化合物は、ベカリ (Beccalli) らによる、Pd によって触媒される環閉環による N - 3 - フェニルアリル置換 2 - ピロール - カルボキサミドの環化について記載されるものと関連する方法で環化できる (テトラヘドロン (Tetrahedron) 2005、61 1077 - 1082)。この場合には、触媒パラジウムアセテート、NaOAc 及び Bu₄NCl を用いる中間体の処置と、それに続くマイクロ波による加熱によって、所望のピラゾロピラジン骨格が形成される。酸性条件下でのアミドの脱保護によって、所望の PARP 阻害剤が得られる (スキーム 1)。

30

【0308】

【化 17】



式中、 U は、 $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z=O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$ であり、
 すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム1

【0309】

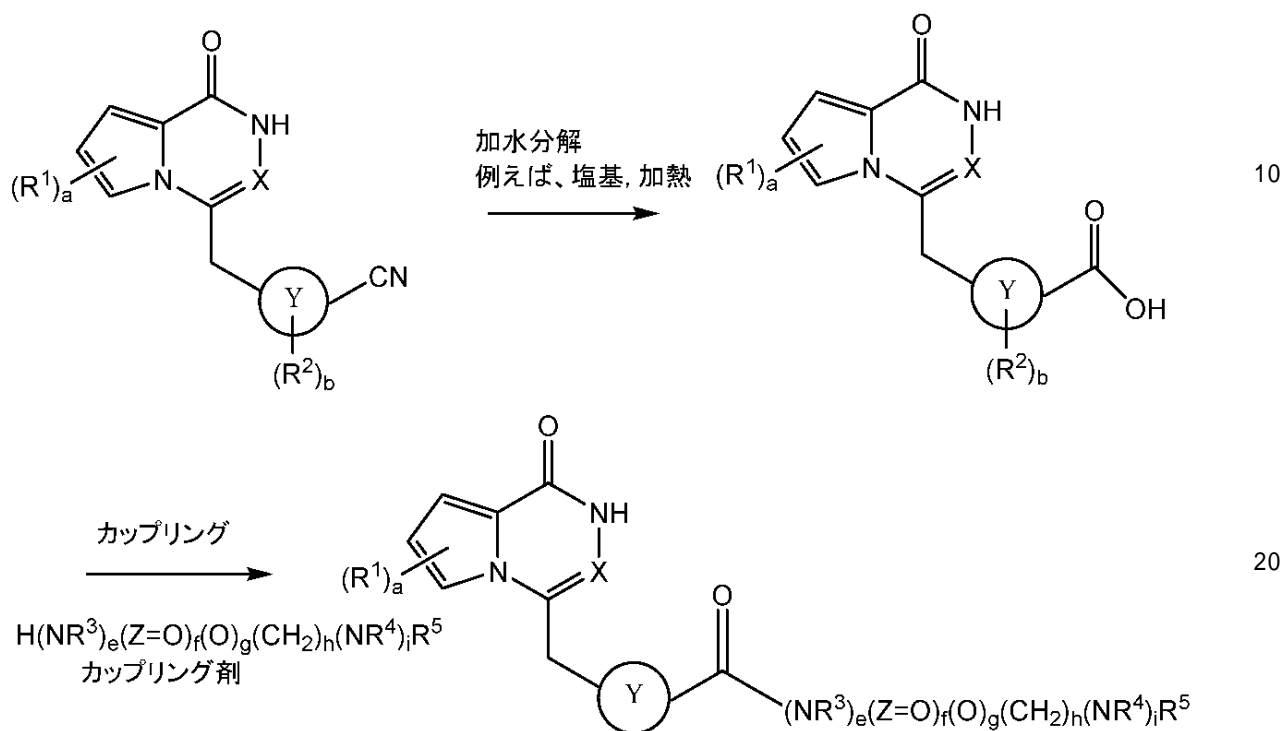
スキーム2

特定の状況下で、(ヘテロ)芳香族基は、官能性ハンドルを有する場合があります。これをさらに操作してその他の誘導体を得ることができる。例えば、(ヘテロ)芳香族ニトリルを、合成順序によって保持させることができる。この官能基を、加水分解して対応するカルボン酸を得ることができる。次いで、これを、種々のアミンを用いてカップリングし、所望のPARP阻害剤を得ることができる(スキーム2)。また、これらの阻害剤を、当業者に公知の標準変換によってその他の関連誘導体に変換することができる。例えば、ア

ミノ基の、カルボン酸及び活性化されたアシル基を用いるカップリング反応；スルホニルクロリドを用いるスルホニル化反応；又はカルボニル誘導体及びアミノ基を用いる還元的アミノ化。

【 0 3 1 0 】

【 化 1 8 】



式中、すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム2

【 0 3 1 1 】

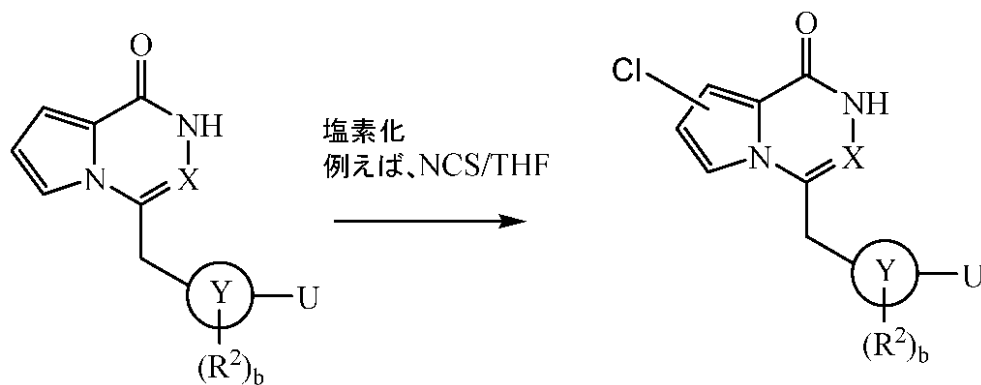
スキーム3

本発明の化合物を、本発明によって対象とされるその他の誘導体に修飾できる。例えば、コア骨格の官能基付与が、最終段階で可能である。例えば、これらの誘導体を室温でN-クロロスクシンイミドなどの試薬で処理することによって、ピロール環の塩素化を達成できる（スキーム3）。

【 0 3 1 2 】

30

【化 19】



10

式中、Uは、 $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$ であり、
すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム3

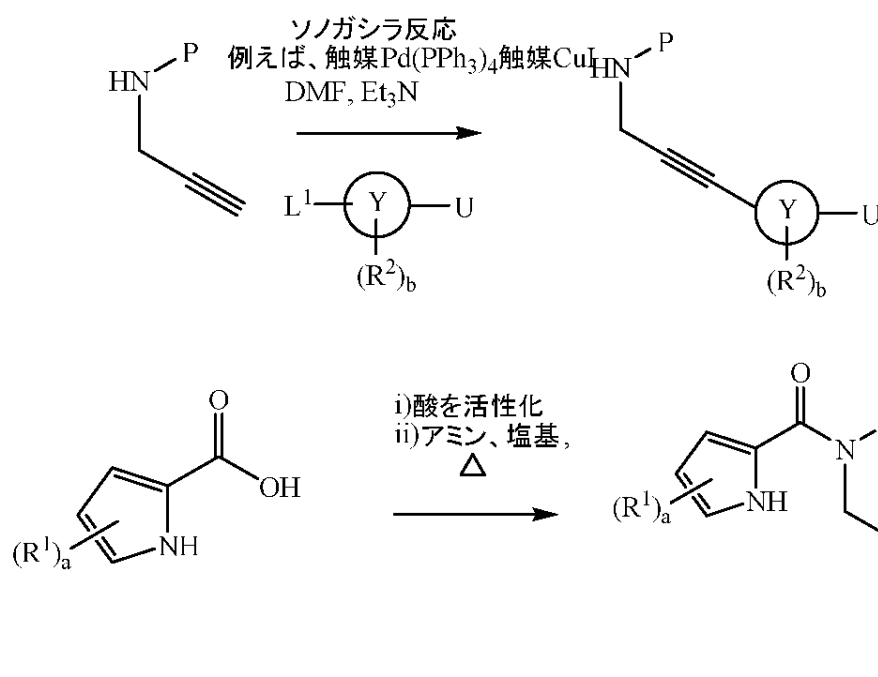
【0313】

スキーム1の修飾では、活性化されたピロールカルボン酸を、すでにY基を有している保護されたプロパルギルアミンを用いてカップリングし、所望のアミドを得ることができる。必要なアミンは、ソノガシラクロスカップリングによって、対応する末端アセチレン及び（ヘテロ）アリールハライド又はトリフレートから容易に調製できる（スキーム4）

20

【0314】

【化 20】



30

40

式中、Uは、 $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$ であり、
すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム4

【0315】

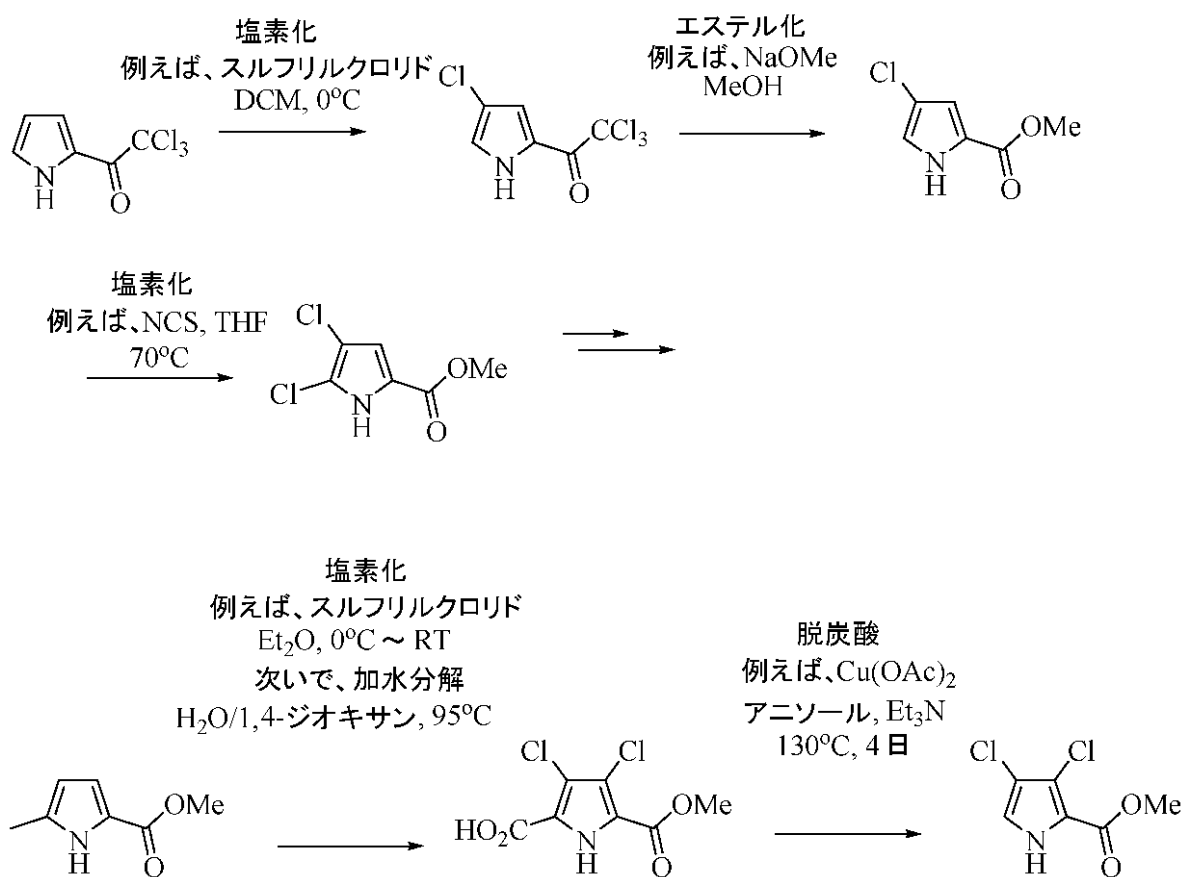
スキーム5

50

特定の場合には、必要なピロール誘導体は、市販されておらず、改変された文献の手順に従って調製する必要がある。例えば、2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - (4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノンを、オーガニック・アンド・バイオモレキュラー・ケミストリー (Organic & Biomolecular Chemistry) 2006、4 (12)、2477 - 82 及びその中の参考文献に記載されるものと同様の方法で調製し、次いで、メチル = 4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレートに変換してもよい。上記の 70 での塩素化によって、対応する P A R P 阻害剤に変換する用意のできた、三置換ピロール誘導体を得られる (スキーム 5)。或いは、メチル = 5 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレートを、塩化スルフィルを用いて酸化的に塩素化し、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 1970、35、2504 - 11 及びテトラヘドロン (Tetrahedron) 2001、57、4867 - 71 に記載される手順の改変を用いる水中での加水分解後に、3, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシカルボニルピロール - 2 - カルボン酸を得ることができる。脱炭酸は、130 で銅アセテートを用いて達成でき、これによって別の三置換ピロール誘導体を得られる。

【 0 3 1 6 】

【 化 2 1 】



スキーム5

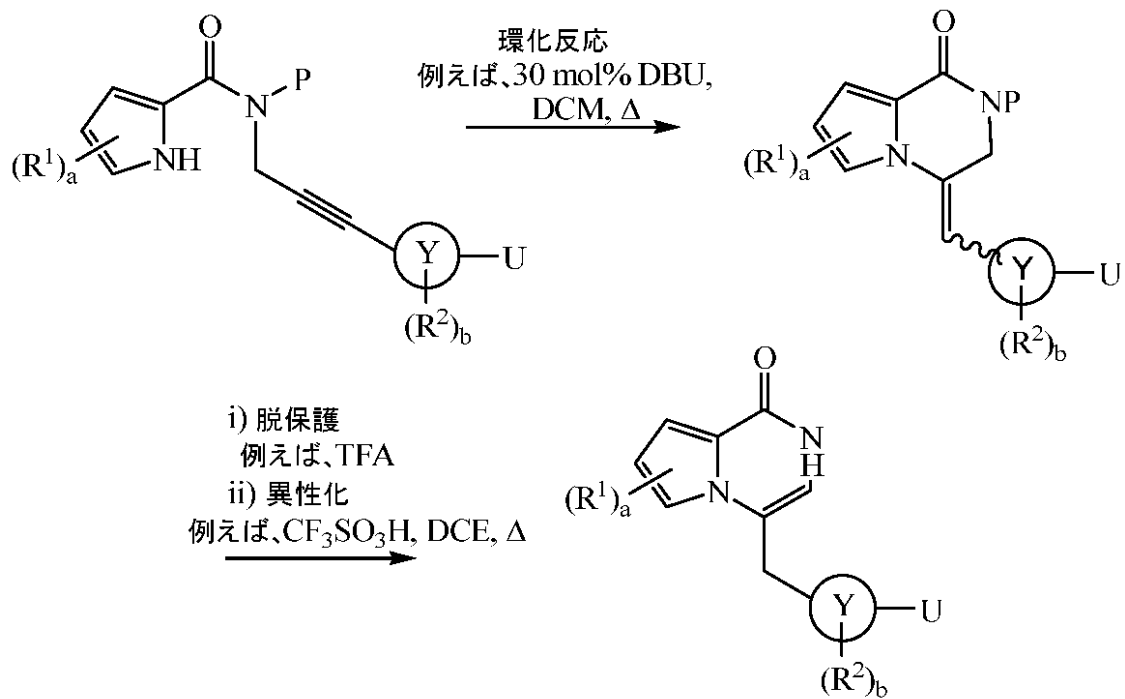
【 0 3 1 7 】

スキーム 6

スキーム 1 の改変がスキーム 6 に示されており、これでは、三重結合上へのピロール N H の重要な環化を、塩基性条件下で実施し、環外二重結合を含む中間体の双環を得ることができる。この化合物を、酸性条件下で、T F A を用いて脱保護し、次いで、二重結合を異性化し、所望のピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オンを得ることができる。例えば、還流で、1, 2 - ジクロロエタン中、トリフルオロメタンスルホン酸を用いる (スキーム 6)。

【 0 3 1 8 】

【 化 2 2 】



10

20

式中、Uは、 $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$ であり、
すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム6

【 0 3 1 9 】

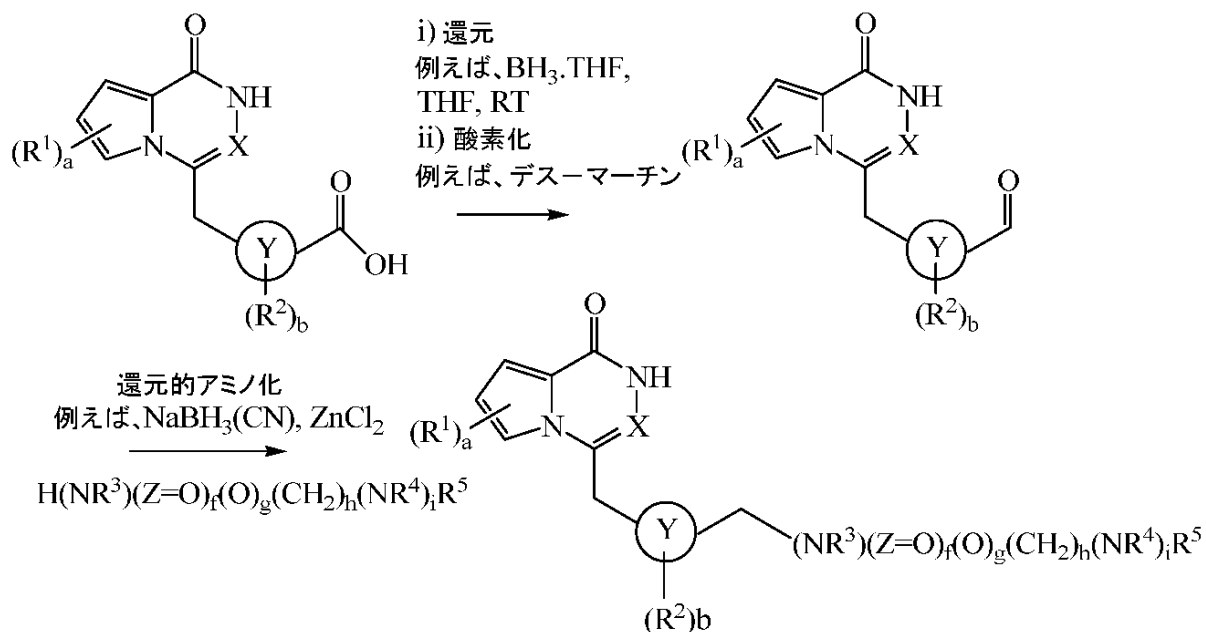
スキーム7

本発明の阻害剤を、その他の関連PARP阻害剤に変換するための別のアプローチが、スキーム7に示されている。例えば、カルボン酸を含有する化合物を、ボラン、THF複合体を用いて処理し、対応するアルコールに還元し、次いで、これを、デス-マーチンペルヨージナンなどの試薬を用いて、対応するアルデヒドに酸化することができる。次いで、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及び塩化亜鉛を用いて、このアルデヒドで還元的アミノ化を実施し、所望の化合物を得ることができる(スキーム7)。

30

【 0 3 2 0 】

【化 2 3】



式中、すべての変数は、上記で定義のとおりである

スキーム7

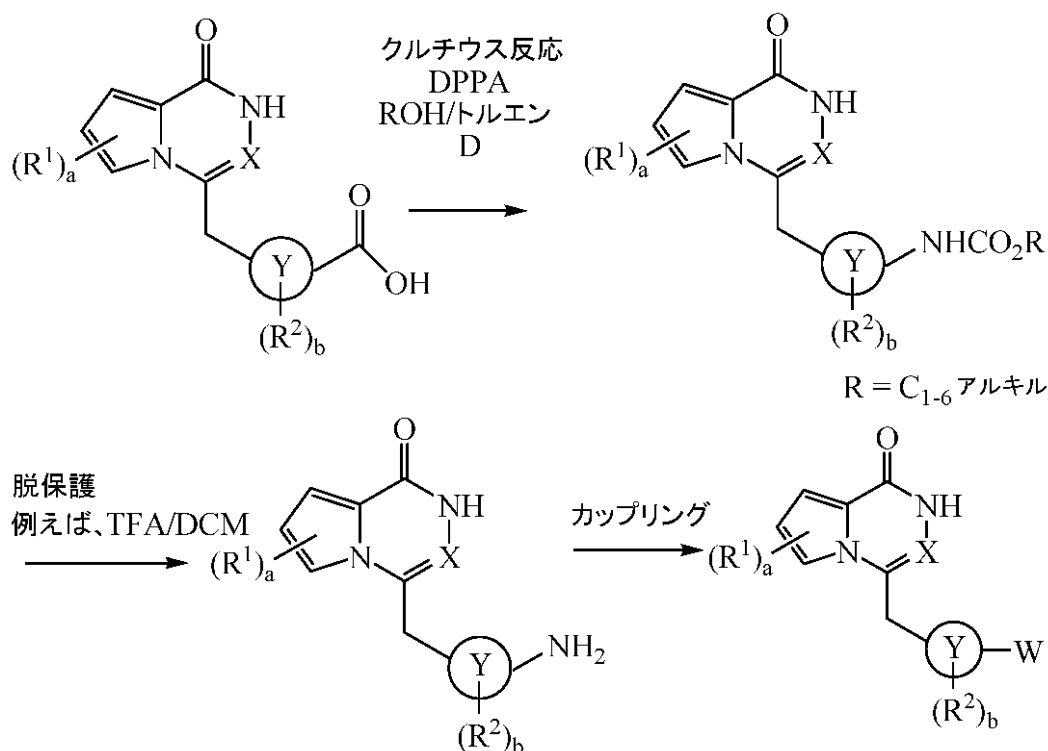
【 0 3 2 1 】

スキーム 8

同様に、還流で、アルコール溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドを用いて、カルボン酸を含有する化合物を処理し、対応するカルバメートへのクルチウス転位反応を行うことができる。次いで、このカルバメートを、酸性条件下で、対応する（ヘテロ）アニリン誘導体へ加水分解し、その後、標準条件下でのカップリング反応によって、これを所望の P A R P 阻害剤に合成することができる（スキーム 8）。

【 0 3 2 2 】

【化 2 4】



10

20

式中、Wは、 $NH(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_iR^5$ であり、
 すべての変数は上記で定義のとおりである

スキーム8

【0323】

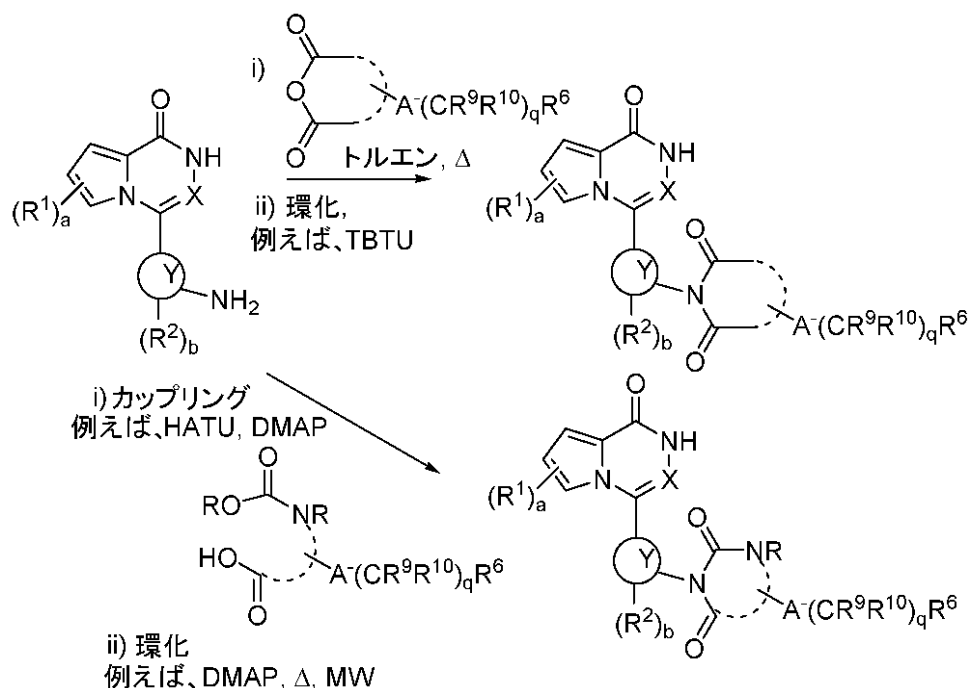
スキーム9

関連方法では、(ヘテロ)アニリン誘導体を、無水アシルのいずれかを用いてカップリングし、次いで、さらに、TBTUなどのカップリング試薬を添加することによって対応するイミドに環化できる。或いは、(ヘテロ)アニリドを、カルバメート部分を含有するカルボン酸を用いてカップリングし、その後、DMA Pの存在下でマイクロ波照射することによって、対応する環状尿素への環化が可能となる(スキーム9)。

30

【0324】

【化 2 5】



R = 小さいアルキルであり、
すべての変数は、上記で定義のとおりである

スキーム9

【 0 3 2 5】

本明細書に記載される、例示される化合物を、以下に記載されるアッセイによって試験し、5 μM未満のIC₅₀値を有することがわかった。

【 0 3 2 6】

PARP - 1 SPAアッセイ

作用試験

アッセイバッファー：100 mM Tris pH 8、4 mM MgCl₂、4 mM スペルミン、200 mM KCl、0.04% ノニデットP-40。

酵素ミックス：アッセイバッファー(12.5 μl)、100 mM DTT(0.5 μl)、PARP - 1(5 nM、Trevigen 4668 - 500 - 01)、H₂O(35 μlまで)。

ニコチンアミド - アデニンジヌクレオチド(NAD) / DNAミックス：[³H - NAD](250 μCi/ml、0.4 μl、パーキン - エルマーNET - 443H)、NAD(1.5 mM、0.05 μl、SIGMA N - 1511)、ビオチン化 - NAD(250 μM、0.03 μl、Trevigen 4670 - 500 - 01)、活性化仔ウシ胸腺(1 mg/ml、0.05 μl、Amersham Biosciences 27 - 4575)、H₂O(10 μlまで)。

【 0 3 2 7】

発現ミックス：500 mM EDTAに溶解したストレプトアビジンSPAビーズ(5 mg/ml、Amersham Biosciences RPNQ 0007)

【 0 3 2 8】

実験設計

反応は、96ウェルマイクロプレートにおいて実施し、最終容積は50 μL / ウェルとする。5 μlの5% DMSO / 化合物溶液を加え、酵素ミックス(35 μl)を加え、NAD / DNAミックス(10 μL)を加えることによって反応を開始し、室温で2時間インキュベートする。発現ミックス(25 μl)を加え、室温で15分間インキュベート

10

20

30

40

50

することによって反応を停止する。Packard TOP COUNT機器を用いて測定する。

実施例 1

【0329】

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (A 6)

ステップ 1 : N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - プロパ - 2 - イン - 1 - イル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (A 1)

無水 THF 中、2 - ピロールカルボン酸 (1 当量)、N - ヒドロキシスクシンイミド (1 当量) 及び DCC (1.05 当量) の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。固体尿素を濾去し、THF で洗浄した。減圧下で濾液を蒸発させ、固体 1 - [(1 H - ピロール - 2 - イルカルボニル) オキシ] ピロリジン - 2 , 5 - ジオンを、精製せずに、そのまま次のステップにおいて用いた。 ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : 9.29 (1 H , br . s) , 7.24 - 7.18 (1 H , m) , 7.15 - 7.08 (1 H , m) , 6.40 - 6.32 (1 H , m) , 2.88 (4 H , s)。

【0330】

その間に、 N_2 雰囲気下、室温で、MeOH 中、2 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド (1 当量) 及びプロパルギルアミン (1.2 当量) を 1.5 時間攪拌し、次いで、0 に冷却した。 NaBH_4 (1.8 当量) を、15 分かけて 3 部で加えた。この混合物を室温でさらに 2 時間攪拌し、次いで、1 N NaOH 溶液を用いてクエンチした。生成物を、DCM (3 x) を用いて抽出し、次いで、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させると N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミンが、橙色のオイルとして得られ、これを、精製せずに、そのまま次のステップにおいて用いた。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO-d_6) : 7.15 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 6.52 (1 H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) , 6.46 (1 H , dd , $J = 8.3 , 2.3 \text{ Hz}$) , 3.76 (3 H , s) , 3.74 (3 H , s) , 3.63 (2 H , s) , 3.28 (2 H , d , $J = 3.3 \text{ Hz}$) , 3.04 (1 H , t , $J = 2.4 \text{ Hz}$) , 2.1 (1 H , bs)。

【0331】

CH_3CN 及び H_2O の混合物 (20 : 1) 中、1 - [(1 H - ピロール - 2 - イルカルボニル) オキシ] ピロリジン - 2 , 5 - ジオン (1 当量)、N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミン (1.05 当量) 及び NaHCO_3 (1 当量) の溶液を 12 時間加熱還流し、次いで、MeCN を減圧下で除去した。得られた残渣を、DCM 及び飽和 NaHCO_3 水溶液間に分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた褐色のオイルを、EtOAc / 石油エーテルを用いて溶出する Biota g e システムによって精製すると、所望のアミドが得られた。 MS (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 要求値 : 298 , 実測値 : 299 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 ^1H NMR (300 MHz , DMSO-d_6) : 11.56 (1 H , br . s) , 7.40 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 6.91 (1 H , s) , 6.60 (1 H , d , $J = 2.1 \text{ Hz}$) , 6.52 (1 H , dd , $J = 8.3 , 2.1 \text{ Hz}$) , 6.48 - 6.35 (1 H , m) , 6.09 (1 H , s) , 4.68 (2 H , s) , 4.22 (2 H , s) , 3.80 (3 H , s) , 3.76 (3 H , s) , 3.24 (1 H , s)。

【0332】

ステップ 2 : N - [3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (A 2)

DMF 及び Et_3N の混合物 (1 : 1) 中、A 1 (1 当量) の溶液に、2 - フルオロ - 5 - ヨードベンゾニトリル (2 当量)、CuI (0.2 当量) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。EtOAc を用いて反

10

20

30

40

50

応混合物を希釈し、0.1N HCl (2x)、次いで、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。得られた粗物質を、EtOAc / 石油エーテルを用いて溶出するシリカゲルによって精製すると、所望の化合物が得られた。MS (ES) C₂₄H₂₀FN₃O₃ 要求値：417, 実測値：418 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.59 (1H, bs), 7.93 (1H, dd, J = 6.3, 2.0 Hz), 7.78 - 7.73 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.50 - 6.38 (1H, m), 6.10 (1H, s), 4.77 (2H, s), 4.50 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.76 (3H, s)。

10

【0333】

ステップ3：4 - { [2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル] メチル } - 2 - フルオロベンゾニトリル (A 3)

DMSO中、A2 (1当量) の溶液に、NaOAc (1当量)、Bu₄NCl (1当量) 及びPd (Oac)₂ (0.1当量) を加え、この混合物を、電子レンジにおいて180 で5分間加熱した。この混合物を、DCMで希釈し、1N HCl (2x)、飽和NaHCO₃ 水溶液 (2x)、次いで、飽和食塩水を用いて洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた褐色のオイルを、精製せずに次のステップにおいて用いた。MS (ES) C₂₄H₂₀FN₃O₃ 要求値：417, 実測値：418 (M+H)⁺。

20

【0334】

ステップ4：2 - フルオロ - 4 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル (A 4)

DCM及びTFAの混合物 (2:1) 中、A3 (1当量) の溶液を、電子レンジにおいて120 で10分間加熱した。この反応混合物を、DCM、トルエンを用いて希釈し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をDCMを用いて希釈し、飽和NaHCO₃ 水溶液を用いて洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、EtOAc / 石油エーテルを用いて溶出するBio tag システムによって精製すると、所望の化合物が得られた。MS (ES) C₁₅H₁₀FN₃O 要求値：267, 実測値：268 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 6.3, 2.0 Hz), 7.79 - 7.72 (1H, m), 7.47 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.34 - 7.30 (1H, m), 6.92 - 6.88 (1H, m), 6.54 - 6.49 (2H, m), 4.08 (2H, s)。

30

【0335】

ステップ5：2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] 安息香酸 (A 5)

H₂O中、A4 (1当量) の懸濁液に、22.7MのNaOH溶液 (8当量) を加え、得られた混合物を90 で2時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、2M HClを用いてpH4に酸性化した。この混合物を、10分間攪拌し、濾過した。得られた固体を高真空下で乾燥させると、標題化合物がベージュ色の粉末として得られた。MS (ES) C₁₅H₁₁FN₂O₃ 要求値：286, 実測値：287 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 13.24 (1H, br. s), 10.48 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.86 - 7.79 (1H, m), 7.64 - 7.55 (1H, m), 7.31 - 7.20 (2H, m), 6.92 - 6.87 (1H, m), 6.54 - 6.46 (2H, m), 4.09 (2H, s)。

40

【0336】

ステップ6：4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム

50

= トリフルオロアセテート (A 6)

DMA中、A 5 (1当量)の溶液に、tert - ブチル = 1 - ホモピペラジンカルボキシレート (1.9当量)、HB TU (1.99当量)及びDIEA (3.37当量)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗物質を、H₂O及びDCMの間に分配した。有機相をH₂Oで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、6M HCl及びEtOHの混合物 (3:1)に溶解し、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、溶出液としてH₂O (+0.1% TFA)及びMeCN (+0.1% TFA)を用いる分取用RP - HPLC (C18カラム)で精製することによって生成物を単離した。所望の画分を凍結乾燥させると、所望の化合物が得られた。MS (ESI) C₂₀H₂₁FN₄O₂ 要求値: 368, 実測値: 369 (M + H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆ + TFA) (Major rotamer) : 10.51 (1H, br. s), 8.74 (1H, br. s), 7.52 - 7.42 (2H, m), 7.31 - 7.20 (2H, m), 6.93 - 6.88 (1H, m), 6.53 - 6.45 (2H, m), 4.11 - 4.04 (2H, m), 3.85 - 3.63 (2H, m), 3.34 - 3.18 (4H, m), 3.16 - 3.02 (2H, m), 1.83 - 1.73 (2H, m)。

10

実施例 2

【0337】

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム
= トリフルオロアセテート

20

MeOH (0.1M)中、実施例 1 の溶液に、TEA (2当量)、ホルムアルデヒド (5当量)、NaBH₃(CN) (1.6当量)及びNaOAc (2.8当量)を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去し、溶出液としてH₂O (+0.1% TFA)及びMeCN (+0.1% TFA)を用いる分取用RP - HPLC (C18カラム)で精製することによって生成物を単離した。所望の画分を凍結乾燥させると標題化合物が得られた。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO d₆ + TFA) (1種の主要な回転異性体が記載される) : 10.56 - 10.49 (1H, m), 9.78 (1H, br. s), 7.54 - 7.47 (1H, m), 7.44 - 7.37 (1H, m), 7.33 - 7.21 (2H, m), 6.88 - 6.93 (1H, m), 6.57 - 6.46 (2H, m), 4.08 (2H, s), 3.78 - 3.28 (6H, m, D₂Oシグナルと部分的に重複している), 3.26 - 3.17 (2H, m), 2.85 (3H, s), 1.91 - 1.99 (2H, m)。MS (ESI) C₂₁H₂₃FN₄O₂ 要求値: 382, 実測値: 383 (M + H)⁺。

30

実施例 3

【0338】

4 - { 3 - [(4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] - 4 - フルオロベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン

MeOH中、実施例 1 の溶液を、SCXカートリッジに詰め、MeOHで洗浄した。次いで、遊離塩基を、MeOH中、2MのNH₃で溶出し、溶媒を減圧下で除去した。得られたアミンをTHFに溶解し、ピリジン (2当量)及びAc₂O (1当量)を加えた。この混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物を、溶出液としてH₂O (+0.1% TFA)及びMeCN (+0.1% TFA)を用いる分取用RP - HPLC (C18カラム)で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、標題化合物が得られた。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆ + TFA) : 10.53 - 10.44 (1H, m), 7.51 - 7.36 (1H, m), 7.34 - 7.18 (3H, m), 6.91 - 6.87 (1H, m), 6.54 - 6.44 (2H, m), 4.09 - 4.02 (2H, m), 3.85 - 3.05 (8H, m, D₂Oシグナルと部分的に重複している), 2.03 - 1.72 (3H, m), 1.43 - 1.15 (2H, m)。MS (ESI) C₂₂H₂₃FN₄O₃ 要求値: 410, 実測値: 411 (

40

50

M + H)⁺。

実施例 4

【0339】

4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム
= トリフルオロアセテート (D 7)

ステップ 1 : 1 - { [(4 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] オキシ }
ピロリジン - 2 , 5 - ジオン (D 1)

標題化合物を、市販の 4 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸から実施例 1 ステップ 1 に記載されるように調製した。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 9 . 10 (1 H , br . S) , 7 . 01 (1 H , s) , 6 . 89 (1 H , s) , 2 . 88 (4 H , s) , 2 . 12 (3 H , s)。

【0340】

ステップ 2 : N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - N - プロパ - 2 - イン
- 1 - イル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (D 2)

標題化合物を、D 1 から、実施例 1 ステップ 1 に記載されるように調製した。MS (ES) C₁₈H₂₀N₂O₃ 要求値 : 312 , 実測値 : 335 (M + Na + H)⁺。

【0341】

ステップ 3 : N - [3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カル
ボキサミド (D 3)

標題化合物を、D 2 から、実施例 1 ステップ 2 に記載されるように調製した。MS (ES) C₂₅H₂₂FN₃O₃ 要求値 : 431 , 実測値 : 432 (M + H)⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 27 (1 H , br . S) , 7 . 60 - 7 . 56 (2 H , m) , 7 . 21 - 7 . 12 (2 H , m) , 6 . 73 (1 H , s) , 6 . 53 - 6 . 46 (2 H , m) , 6 . 39 (1 H , br . S) , 4 . 90 (2 H , s) , 4 . 51 (2 H , s) , 3 . 84 (3 H , s) , 3 . 83 (3 H , s) , 2 . 08 (3 H , s)。

【0342】

ステップ 4 : 5 - { [2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル] メチル } - 2 - フルオロベ
ンゾニトリル (D 4)

標題化合物を、D 3 から、実施例 1 ステップ 3 に記載されるように調製した。MS (ES) C₂₅H₂₂FN₃O₃ 要求値 : 431 , 実測値 : 432 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 7 . 53 - 7 . 40 (2 H , m) , 7 . 36 - 7 . 29 (1 H , m) , 7 . 19 (1 H , t , J = 8 . 5 Hz) , 6 . 97 (1 H , s) , 6 . 66 (1 H , s) , 6 . 50 - 6 . 42 (2 H , m) , 6 . 17 (1 H , s) , 4 . 98 (2 H , s) , 3 . 88 (2 H , s) , 3 . 80 (3 H , s) , 3 . 77 (3 H , s) , 2 . 18 (3 H , s)。

【0343】

ステップ 5 : 2 - フルオロ - 5 - [(7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ
[1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル (D 5)

脱保護を、TFA / TIPS / PhEOH / H₂O を用い、実施例 9 ステップ 5 に記載されるように実施した。MS (ES) C₁₆H₁₂FN₃O 要求値 : 281 , 実測値 : 282 (M + H)⁺。

【0344】

ステップ 6 : 2 - フルオロ - 5 - [(7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ
[1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] 安息香酸 (D 6)

標題化合物を、D 5 から、実施例 1 ステップ 5 に記載されるように調整した。MS (ES) C₁₆H₁₃FN₂O₃ 要求値 : 300 , 実測値 : 301 (M + H)⁺。

【0345】

10

20

30

40

50

ステップ7: 4 - { 2 - フルオロ - 5 - [(7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ
ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン
- 1 - イウム = トリフルオロアセテート (D 7)

標題化合物を、D 6 から、実施例 1 ステップ 6 に記載されるように調整した。MS (ES) $C_{21}H_{23}FN_4O_2$ 要求値: 382, 実測値: 383 (M + H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) (主要な回転異性体) : 10.48 - 10.37 (1H, m), 8.77 (2H, br. S), 7.52 - 7.34 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.09 - 6.99 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.45 - 6.36 (1H, m), 4.02 (2H, s), 3.87 - 3.62 (2H, m), 3.27 - 3.18 (部分的に水シグナルの下) (4H, m), 3.17 - 3.01 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.87 - 1.71 (2H, m)。

10

実施例 5

【 0 3 4 6 】

4 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a]
ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン
- 1 - イウム = トリフルオロアセテート (E 2)

ステップ1: 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a]
ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロ安息香酸 (E 1)

THF 中、実施例 4、D 6 (1 当量) 及び N - クロロスクシンイミド (2 当量) の混合物を、室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、精製せずに、そのまま次のステップにおいて用いた。MS (ES) $C_{16}H_{12}ClFN_2O_3$ 要求値: 334, 実測値: 335 (M + H)⁺。

20

【 0 3 4 7 】

ステップ2: 4 - { 5 - [(6 - クロロ - 7 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ
[1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4
- ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (E 2)

標題化合物を、E 1 から、実施例 1 ステップ 6 に記載されるように調整した。MS (ES) $C_{21}H_{22}ClFN_4O_2$ 要求値: 416, 実測値: 417 (M + H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) (主要な回転異性体) : 10.67 - 10.60 (1H, m), 8.69 (2H, br. S), 7.36 - 7.17 (3H, m), 6.91 (1H, s), 6.49 - 6.39 (1H, m), 4.37 (2H, m), 3.88 - 3.60 (2H, m), 3.29 - 3.18 (部分的に残存する水シグナルの下) (4H, m), 3.13 - 2.99 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.77 - 1.67 (2H, m)。

30

実施例 6

【 0 3 4 8 】

4 - { 5 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン
- 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム
= トリフルオロアセテート (F 7)

ステップ1: 1 - { [(4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] オキシ }
ピロリジン - 2 , 5 - ジオン (F 1)

40

無水 THF 中、4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (1 当量)、N - ヒドロキシスクシンイミド (1 当量) 及び DCC (1.05 当量) の混合物を、室温で 12 時間撹拌した。固体尿素を濾去し、THF で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗物質を、石油エーテル / EtOAc を用いて溶出するシリカゲルによって精製すると、標題化合物が灰白色の粉末として得られた。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 12.87 (1H, br. S), 7.50 - 7.45 (1H, m), 7.16 - 7.12 (1H, m), 2.87 (4H, s)。

【 0 3 4 9 】

ステップ2: 3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - N - (2 , 4 - ジメトキシベ

50

ンジル)プロパ - 2 - イン - 1 - アミニウム = クロリド (F 2)

D M F 及び E t ₃ N の混合物 (4 : 1) 中、N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミン (1 当量) の溶液に、2 - フルオロ - 5 - ヨードベンゾニトリル (1 . 5 当量)、C u I (0 . 2 当量) 及び P d (P P h ₃) ₄ (0 . 1 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、E t O A c を用いて希釈し、0 . 1 N H C l (2 ×)、次いで、飽和食塩水を用いて洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。過剰の、E t ₂ O 中、2 N の H C l 溶液での処理によって、減圧下での濃縮後に所望の化合物が提供された。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O d ₆) : 9 . 5 5 (2 H , b r . S) , 8 . 1 2 (1 H , d d , J = 5 . 9 , 1 . 6 H z) , 7 . 9 6 - 7 . 8 5 (1 H , m) , 7 . 6 2 (1 H , t , J = 9 . 0 H z) , 7 . 3 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 6 3 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 6 . 5 8 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 1 . 8 H z) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 4 . 0 9 (2 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 7 8 (3 H , s) 。

10

【 0 3 5 0 】

ステップ 3 : 4 - クロロ - N - [3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (F 3)

C H ₃ C N 及び H ₂ O の混合物 (2 0 : 1) 中、F 1 (1 . 5 当量)、F 2 (1 当量) 及び N a H C O ₃ (2 . 5 当量) の溶液を 1 2 時間加熱還流し、次いで、M e C N を減圧下で除去した。得られた残渣を、D C M で希釈し、1 N H C l 溶液 (2 ×)、次いで、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、E t O A c / 石油エーテルを用いて溶出する B i o t a g e システムによって精製すると、所望の化合物が得られた。M S (E S) C ₂₄ H ₁₉ C l F N ₃ O ₃ 要求値 : 4 5 1 , 実測値 : 4 5 2 (M + H) ⁺。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O d ₆) : 1 1 . 9 2 (1 H , b r . S) , 7 . 9 1 (1 H , d d , J = 6 . 2 , 1 . 9 H z) , 7 . 7 8 - 7 . 7 1 (1 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , t , J = 9 . 0 H z) , 7 . 1 7 - 7 . 1 1 (1 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 0 4 (1 H , m) , 6 . 6 2 - 6 . 5 7 (1 H , m) , 6 . 5 6 - 6 . 2 0 (2 H , m) , 4 . 7 5 (2 H , b r . S) , 4 . 4 6 (2 H , b r . S) , 3 . 8 1 - 3 . 7 2 (6 H , m) 。

20

【 0 3 5 1 】

ステップ 4 : 5 - { [7 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル] メチル } - 2 - フルオロベンゾニトリル (F 4)

標題化合物を、F 3 から、実施例 1 ステップ 3 に記載のように調製した。得られた粗物質を、E t O A c / 石油エーテルを用いて溶出する B i o t a g e システムによって精製すると所望の化合物が得られた。M S (E S) C ₂₄ H ₁₉ C l F N ₃ O ₃ 要求値 : 4 5 1 , 実測値 : 4 5 2 (M + H) ⁺。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7 . 9 2 (1 H , d d , J = 6 . 2 , 2 . 1 H z) , 7 . 7 9 - 7 . 7 2 (1 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 7 . 5 1 (1 H , t , J = 9 . 0 H z) , 7 . 0 4 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 9 4 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 6 . 6 1 (1 H , s) , 6 . 5 6 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 4 7 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 5 H z) , 4 . 8 6 (2 H , s) , 4 . 0 5 (2 H , s) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 3 . 7 4 (3 H , s) 。

40

【 0 3 5 2 】

ステップ 5 : 5 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾニトリル (F 5)

標題化合物を、F 4 から、実施例 1 ステップ 4 に記載のように調製した。得られた粗物質を、E t O A c / 石油エーテルを用いて溶出する B i o t a g e システムによって精製すると所望の化合物が得られた。M S (E S) C ₁₅ H ₉ C l F N ₃ O 要求値 : 3 0 1 , 実測値 : 3 0 2 (M + H) ⁺。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1

50

0.82 - 1.07 (1H, m), 8.01 - 7.93 (1H, m), 7.81 - 7.72 (1H, m), 7.57 - 7.43 (2H, m), 6.92 (1H, s), 6.61 - 6.56 (1H, m), 4.06 (2H, s)。

【0353】

ステップ6: 5 - [(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ安息香酸(F6)

標題化合物を、F5から、実施例1ステップ5に記載のように調製した。MS(ES) $C_{15}H_{10}ClFN_2O_3$ 要求値: 320, 実測値: 321 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.24 (1H, br. s), 10.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 7.1, 2.3 Hz), 7.64 - 7.57 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23 - 7.30 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.07 (2H, s)。

10

【0354】

ステップ7: 4 - {5 - [(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル} - 1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート(F7)

標題化合物を、F6から、実施例1ステップ6に記載のように調製した。MS(ES) $C_{20}H_{20}ClFN_4O_2$ 要求値: 402, 実測値: 403 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (主要な回転異性体) : 10.80 - 10.73 (1H, m), 8.76 (2H, br. s), 7.52 - 7.36 (3H, m), 7.32 - 7.24 (1H, m), 6.90 - 6.94 (1H, m), 6.60 - 6.52 (1H, m), 4.09 - 4.02 (2H, m), 3.87 - 3.65 (2H, m), 3.33 - 3.18 (4H, m), 3.17 - 3.04 (2H, m), 1.84 - 1.75 (2H, m)。

20

実施例7

【0355】

5 - {5 - [(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル} - 5-アザ-2-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン=トリフルオロアセテート(G1)

30

標題化合物を、F6及びtert-ブチル=2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレートから、実施例1ステップ6に記載のように調製した。MS(ES) $C_{21}H_{20}ClFN_4O_2$ 要求値: 414, 実測値: 415 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (主要な回転異性体) : 10.86 - 10.74 (1H, m), 9.0 (2H, br. s), 7.59 - 7.50 (1H, m), 7.49 - 7.45 (1H, m), 7.44 - 7.39 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99 - 6.94 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.09 (2H, s), 3.84 - 3.65 (2H, m), 3.63 - 3.58 (1H, m), 3.45 - 3.37 (1H, m), 3.32 - 3.17 (2H, m), 2.09 - 1.97 (1H, m), 1.96 - 1.83 (2H, m), 1.81 - 1.69 (1H, m)。

40

実施例8

【0356】

4 - {5 - [(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル} - 1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート(H3)

ステップ1: 5 - [(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾニトリル(H1)

THF中、実施例6、F5(1当量)及びN-クロロスクシンイミド(2当量)の混合物を、室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を、精製せずに、そのま

50

またのステップに用いた。MS (ES) $C_{15}H_8Cl_2FN_3O$ 要求値：335，実測値：336 (M+H)⁺。

【0357】

ステップ2：5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロ安息香酸 (H 2)

標題化合物を、H1から、実施例1ステップ5に記載のように調製した。MS (ES) $C_{15}H_9Cl_2FN_2O_3$ 要求値：354，実測値：355 (M+H)⁺。

【0358】

ステップ3：4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (H 3)

標題化合物を、H2から、実施例1ステップ6に記載のように調製した。MS (ES) $C_{20}H_{19}Cl_2FN_4O_2$ 要求値：436，実測値：437 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (主要な回転異性体) : 10.98 - 10.90 (1H, m), 8.74 (2H, br. s), 7.37 - 7.17 (3H, m), 7.16 (1H, s), 6.65 - 6.60 (1H, m), 4.37 (2H, m), 3.88 - 3.64 (2H, m), 3.32 - 3.19 (4H, m), 3.13 - 3.00 (2H, m), 1.77 - 1.66 (2H, m)。

実施例9

【0359】

4 - ({ 4 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ピリジニウム - 2 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) (I 5)

ステップ1：tert - ブチル = 4 - [(4 - ヨードピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (I 1)

DMF中、2 - カルボキシ - 4 - ヨードピリジニウム = ヨーダイド (1当量) の溶液に、tert - ブチル = 1 - ホモピペラジニカルボキシレート (2.05当量)、HBTU (2.05当量) 及びDIPEA (2.05当量) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、DCMで希釈し、0.5N HCl溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、精製せずに、そのまま次のステップにおいて用いた。MS (ES) $C_{16}H_{22}IN_3O_3$ 要求値：431，実測値：432 (M+H)⁺。

【0360】

ステップ2：tert - ブチル = 4 - [(4 - { 3 - [(2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (I 2)

DMF及びEt₃Nの混合物 (4:1) 中、N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミン (1当量) の溶液に、I1 (1.2当量)、CuI (0.2当量) 及びPd (PPh₃)₄ (0.1当量) を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、EtOAcを用いて希釈し、0.1N HCl溶液 (2×) で、次いで、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、精製せずに、そのまま次のステップにおいて用いた。MS (ES) $C_{28}H_{36}N_4O_5$ 要求値：508，実測値：509 (M+H)⁺。

【0361】

ステップ3：tert - ブチル = 4 - [(4 - { 3 - [[(4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] (2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (I 3)

CH₃CN及びH₂Oの混合物 (20:1) 中、実施例6、F1 (2当量)、I2 (1当量) 及びNaHCO₃ (2.5当量) の溶液を12時間加熱還流し、次いで、MeCN

10

20

30

40

50

を減圧下で除去した。得られた残渣を、DCM及び水の間に分配した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた褐色のオイルを、EtOAc/石油エーテルを用いて溶出するBiotageシステムによって精製すると、所望の化合物が得られた。 $\text{MS}(\text{ES})\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_6$ 要求値: 635, 実測値: 636 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0362】

ステップ4: tert-ブチル = 4 - [(4 - { [7 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル] メチル } ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (I 4)

標題化合物を、I 3 から、実施例1ステップ3に記載されるように調製した。 $\text{MS}(\text{ES})\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_6$ 要求値: 635, 実測値: 636 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0363】

ステップ5: 4 - ({ 4 - [(7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] ピリジニウム - 2 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) (I 5)

DCM中、I 4 (1 当量) の溶液に、TFA - フェノール - $i\text{Pr}_3\text{SiH} - \text{H}_2\text{O}$ の混合物 (87 : 5 : 5 : 5 : 2 . 5) を加え、この混合物を電子レンジにおいて120で30分間加熱した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、生成物を、溶出液として H_2O (+ 0 . 1 % TFA) 及びMeCN (+ 0 . 1 % TFA) を用いる分取用RP - HPLC (C18カラム) で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、所望の化合物が得られた。 $\text{MS}(\text{ES})\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 要求値: 385, 実測値: 386 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) : 10 . 86 - 10 . 76 (1 H , m) , 8 . 72 (2 H , br . S) , 8 . 56 - 8 . 48 (1 H , m) , 7 . 67 - 7 . 38 (3 H , m) , 6 . 93 (1 H , s) , 6 . 76 - 6 . 68 (1 H , m) , 4 . 16 (2 H , s) , 3 . 85 - 3 . 76 (1 H , m) , 3 . 72 - 3 . 61 (2 H , m) , 3 . 51 - 3 . 41 (1 H , m) , 3 . 34 - 3 . 12 (4 H , m) , 2 . 09 - 1 . 97 (1 H , m) , 1 . 95 - 1 . 84 (1 H , m) 。

実施例10

【0364】

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = クロリド (J 7)

ステップ1: 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - (4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン (J 1)

0 の無水DCM (1 M) 中、2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - (1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン (1 当量) の溶液に、塩化スルフルル (1 . 15 当量) を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌し、水 (2 x) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル / Et₂Oを用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物が、無色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 9 . 45 (1 H , br . S) , 7 . 26 (1 H , s) , 7 . 09 (1 H , s) 。

【0365】

ステップ2: メチル = 4 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (J 2)

J 1 を、MeOH (1 M) に溶解し、NaOMe (1 . 2 当量、MeOH中25%) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、DCMで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。標題化合物が、淡黄色の固体として得られた。 $\text{MS}(\text{ES})\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}_2$ 要求値: 158, 実測値: 159 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 9 . 20 (1 H , br . S) , 6 . 88 (1 H , s) , 6 . 79 (1 H , s) , 3 .

84 (3H, s)。

【0366】

ステップ3: メチル = 4, 5 - ジクロロ - 1H - ピロール - 2 - カルボキシレート (J3)

無水THF (0.2M) 中、J2及びNCS (1当量) の混合物を、70℃で17.5時間撹拌した。さらなるNCSを加え (0.3当量)、さらに6時間、撹拌を続けた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、Et₂Oに溶解し、水で洗浄した。水相を、Et₂Oで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮すると、固体残渣が得られた。この生成物を、石油エーテル/EtOAcを用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物が無色の固体として得られた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 9.61 (1H, br. s), 6.80 (1H, s), 3.86 (3H, s)。

10

【0367】

ステップ4: 4, 5 - ジクロロ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 (J4)

20% NaOH水溶液中、J3の懸濁液を、撹拌しながら2時間加熱還流した。0℃に冷却した後、6N HClを用いて混合物を酸性化した。得られた沈殿を濾別し、水で洗浄し、気流下で乾燥させた。固体残渣をDCM及び水の間に分配した。有機相を分離し、EtOAcで水を抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。標題化合物が、ベージュ色の結晶固体として得られた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 13.00 (1H, br. s), 12.81 (1H, br. s), 6.81 (1H, s)。

20

【0368】

ステップ5: 5 - { (E) - [6, 7 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 (1H) - イリデン] メチル } - 2 - フルオロベンゾニトリル (J5)

J4及びTEA (1当量) を、DMFに溶解した。完全に溶解した後、TBTU (1当量) を加え、この混合物を20分間撹拌した。アミン実施例6、F2 (1当量) 及びTEA (1当量) を加え、2.5時間撹拌を続けた。この混合物を、DCMで希釈し、水、1N HCl、0.5N NaOH、水及び飽和食塩水で逐次洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮すると、暗褐色のオイルが得られた。

30

【0369】

DCM (0.33M) 中、このオイル及びDBU (0.3当量) の溶液を50分間加熱還流した。さらなるDBUを加え (0.3当量)、15分間撹拌を続けた。この混合物をDCMで希釈し、1N HCl及び10% NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。生成物を、石油エーテル/EtOAcを用いて溶出する、シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物が、淡褐色のオイルとして得られた。MS (ES) C₂₄H₁₈Cl₂FN₃O₃ 要求値: 485, 実測値: 486 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 7.68 - 7.62 (1H, m), 7.55 - 7.46 (1H, m), 7.35 - 7.30 (1H, m), 7.16 - 7.10 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.49 - 6.43 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s)。

40

【0370】

ステップ6: 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロ安息香酸 (J6)

TFA (0.2M) 中、J5の溶液を、室温で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を、飽和NaHCO₃水溶液及びEtOAcの間に分配した。分離した有機相を濾過し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。トリフルオロメタンスルホン酸/DCE (1:3, 0.19M) 中、粗生成物を8時間加熱還流した。室温に冷却した後、氷冷2N NaOHに注ぎ入れることによって混合物を中和した。得られた褐色の沈殿を

50

、E t O A cを用いて抽出し、水相のpHを6に調整し、E t O A cで再度抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(N a₂ S O₄)、減圧下で濃縮した。暗赤色の残渣を、D C M及び1 N N a O Hの間に分配した。淡褐色の非晶質固体物質が水相に形成された。相分離が完了した後(約30分)、水相を、6 N H C lで酸性化し、E t O A cで抽出し、有機相を濃縮乾固した。暗い固体残渣を、20% N a O H水溶液(0.19 M)に懸濁し、懸濁液を90で7時間撹拌した。さらに2容積の水を加えた後、混合物を1時間撹拌しながら加熱還流した。室温に冷却した後、懸濁液を、氷浴で冷却しながら6 N H C lで酸性化した。得られた沈殿を5で30分間維持し、濾別し、気流下で10分間、高真空下、60で3時間乾燥させた。M S (E S) C₁₅ H₉ C l₂ F N₂ O₃ 要求値: 354, 実測値: 355 (M + H)⁺。 ¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) : 13.21 (1 H, b r . S), 10.92 (1 H, d, J = 5.6 H z), 7.70 - 7.60 (1 H, m), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.30 - 7.21 (1 H, m), 7.16 (1 H, s), 6.54 (1 H, d, J = 5.6 H z), 4.39 (2 H, s)。

【0371】

ステップ7: 4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = クロリド (J 7)

無水D M F (0.3 M) に、J 6 及びD I P E A (1 当量) を溶解した。完全に溶解した後、T B T U (1 当量) を加え、混合物を20分間撹拌した。t e r t - ブチル = 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1 当量) を加え、1.5時間撹拌を続けた。この混合物をD C Mで希釈し、0.1 M H C l 及び飽和N a H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ(N a₂ S O₄)、減圧下で濃縮した。生成物を、D C M / M e O Hを用いて溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製すると、淡褐色のオイルが得られ、これを、E t₂ O / E t O A c (1 : 1) を用いてトリチュレートすると固体化した。D C M / T F A (2 : 1, 0.1 M) の混合物に、固体物質を溶解し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和N a H C O₃ 溶液及びE t O A c 間に分配した。水相を、さらなるE t O A cで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ(N a₂ S O₄)、減圧下で濃縮した。淡褐色の固体が得られ、これをM e C N / 水 (1 : 1) に溶解し、1 N H C l 溶液 (1 当量) を加えた。この混合物を凍結乾燥すると、標題化合物が淡紅色の結晶粉末として得られた。M S (E S) C₂₀ H₂₀ C l₂ F N₄ O₂ 要求値: 436, 実測値: 437 (M + H)⁺。 ¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) : 11.0 - 10.88 (1 H, m), 9.08 (2 H, b r . S), 7.39 - 7.21 (3 H, m), 7.15 (1 H, s), 6.66 - 6.50 (1 H, m), 4.37 (2 H, s), 3.80 - 3.60 (2 H, m), 3.55 - 3.45 (0.6 H, m), 3.30 - 3.15 (3.4 H, m), 3.12 - 2.98 (2 H, m), 2.10 - 2.00 (0.6 H, m), 1.81 - 1.67 (1.4 H, m)。

実施例 11

【0372】

4 - { 5 - [(7, 8 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (K 5)

ステップ1: メチル = 3, 4 - ジクロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (K 1)

0 で、E t₂ O (0.2 M) 中、メチル = 5 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレートの撹拌溶液に、塩化スルフリル (7 当量) を滴下した。室温で3.5時間撹拌を続け、減圧下で揮発性物質を除去した。1, 4 - ジオキサソ / 水 (5 : 1, 0.1 M) の混合物中で、残渣を95に2時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮乾固した。残渣を酢酸に懸濁し、得られた固体を濾別し、高真空下で3日間乾燥させた。この固体をアニソー

10

20

30

40

50

ルに懸濁し、混合物を、アルゴン流を用いて20分間脱気した。 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2当量) 及びTEA (1当量) を加え、混合物を激しく攪拌し、130℃に4日間加熱した。真空下、60℃で溶媒を除去し、残渣をEtOAcに再懸濁し、濾過した。濾液を水、1N HCl及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。生成物を、EtOAc/石油エーテルを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、標題化合物が、淡褐色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.14 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 3.90 (3H, s)。

【0373】

ステップ2: 3, 4-ジクロロ1H-ピロール-2-カルボン酸 (K2)

10

標題化合物を、実施例10、ステップ4に記載される手順に従って、K1からベージュ色の固体として調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 12.99 (1H, br. s), 12.33 (1H, br. s), 7.22 (1H, s)。

【0374】

ステップ3: 5-[(7, 8-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンズアミド (K3)

標題化合物を、実施例10に記載される一般手順に従って、K2から調製した。 $\text{MS}(\text{ES}) \text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 要求値: 353, 実測値: 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0375】

ステップ4: 5-[(7, 8-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ安息香酸 (K4)

20

粗化合物K3を、37% HCl/酢酸/水 (1:1:2, 0.03 M) の混合物に懸濁し、懸濁液を一晩加熱還流した。この混合物を室温で静置させ、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させると、標題化合物が暗紫色の固体として得られた。 $\text{MS}(\text{ES}) \text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 要求値: 354, 実測値: 355 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0376】

ステップ5: 4-{ 5-[(7, 8-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート (K5)

30

標題化合物を、K4から、実施例10ステップ7に記載のように調製した。生成物を、溶出剤としてMeCN/水 (0.1% TFA) を用いる分取用HPLCによって単離した。プールした生成物画分を凍結乾燥すると、標題化合物が灰白色の粉末として得られた。 $\text{MS}(\text{ES}) \text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ 要求値: 436, 実測値: 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10.86-10.79 (1H, m), 8.79 (2H, br. s), 7.59 (0.3H, s), 7.53 (0.7H, s), 7.51-7.43 (1.3H, m), 7.41-7.36 (0.7H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.61-6.52 (1H, m), 4.05 (1.4H, s), 4.02 (0.6H, s), 3.88-3.67 (2H, m), 3.54-3.47 (0.7H, m), 3.30-3.15 (3.3H, m), 3.17-3.07 (2H, m), 2.06-1.98 (0.6H, m), 1.85-1.74 (1.4H, m)。

40

実施例12

【0377】

{ 5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロフェニル}-N-メチルメタンアミニウム=トリフルオロアセテート (L1)

実施例10、J6を、無水THF (0.3 M) に懸濁し、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (6当量) を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、次いで、EtOAc及び飽和 NaHCO_3 水溶液の間に分配し、溶液を分離した。水相をEtOAcで再抽出し、合わせた有機相を濾過

50

し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。淡褐色の固体が得られ、これを DCM (0.1 M) に溶解した。デス - マーチン試薬 (2 当量) を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。MeOH (1 容積)、MeNH₂ (10 当量)、NaBH₃(CN) (3 当量) 及び ZnCl₂ (0.5 当量) を加えた。TFA の添加によって pH を約 4 に調整した。混合物を室温で 90 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMF に溶解し、濾過した。生成物を、溶出剤として MeCN / 水 (0.1 % TFA) を用いる分取用 HPLC によって単離した。プールした生成物画分を凍結乾燥させると、標題化合物が淡黄色のオイルとして得られた。MS (ES) C₁₆H₁₄Cl₂FN₃O 要求値: 353, 実測値: 354 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.80 (2H, br. s), 7.40 - 7.25 (3H, m), 7.16 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.35 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.55 (3H, s)。

10

実施例 13

【0378】

1 - (1 - {5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゾイル}ピペリジン - 4 - イル)ピペリジニウム = トリフルオロアセテート (M1)

DMF 中、実施例 10、J6 (1 当量) の溶液 (0.12 M) に、HB TU (1 当量) 及び DIPEA (1 当量) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間撹拌し、次いで、4 - ピペリジノピペリジン (1 当量) を加えた。2 時間後、反応混合物を、RP - HPLC (カラム Symmetry RP18 7 μm、19 × 300 mm、勾配 A: H₂O + 0.1 % TFA; B: MeCN + 0.1 % TFA) によって精製し、プールした画分を減圧下で蒸発させると、標題化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + TFA, 300 K) 10.94 - 10.88 (1H, m), 9.10 (1H, br. s), 7.35 - 7.12 (4H, m), 6.64 - 6.55 (1H, m), 4.63 - 4.52 (1H, m), 4.44 - 4.22 (2H, m), 3.50 - 3.25 (4H, m), 3.10 - 2.68 (4H, m), 2.15 - 1.25 (10H, m)。MS (ES⁺) C₂₅H₂₇Cl₂FN₄O₂ 要求値: 504 / 506, 実測値: 505 / 507 (M+H)⁺。

20

実施例 14

30

【0379】

5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゼンアミニウム = トリフルオロアセテート (N2)

ステップ 1: tert - ブチル = {5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロフェニル}カルバメート (N1):

t - BuOH / Tol (1:1、0.141 M) 中、実施例 10、J6 (1 当量) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.1 当量) 及び TEA (1.1 当量) を加え、混合物を一晩加熱還流した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた粗物質を、DCM 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液間に分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、精製せずにそのまま次のステップで用いた。MS (ES) C₁₉H₁₈Cl₂FN₃O₃ 要求値: 426, 実測値: 427 (M+H)⁺。

40

【0380】

ステップ 2: 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 4 - イル)メチル] - 2 - フルオロベンゼンアミニウム = トリフルオロアセテート (N2):

DCM / TFA (1:1、0.09 M) 中、N1 (1 当量) の溶液を、室温で撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、得られた粗物質を、DCM 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液の間に分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。生成物を、

50

溶出剤として H_2O (+ 0.1% TFA) 及び MeCN (+ 0.1% TFA) を用いる分取用 RP-HPLC (C18 カラム) で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、所望の化合物が得られた。MS (ES) $C_{14}H_{10}Cl_2FN_3O$ 要求値: 325, 実測値: 326 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 10.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15 (1H, s), 6.97 - 6.87 (1H, m), 6.57 - 6.46 (2H, m), 6.40 - 6.31 (1H, m), 4.20 (2H, s)。

実施例 15

【0381】

3 - [({ 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } アミノ) カルボニル] アゼチジニウム = トリフルオロアセテート (O2)

ステップ 1 : tert - ブチル = 3 - [({ 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } アミノ) カルボニル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート (O1)

DMF (0.1 M) 中、1 - Boc - アゼチジン - 3 - カルボキシリックアシッド (carboxylic acid) (1.35 当量)、HATU (1.35 当量) 及び DMAP (1.35 当量) の溶液を、室温で 20 分間攪拌し、次いで、実施例 14、N2 (1 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、生成物を、溶出剤として H_2O (+ 0.1% TFA) 及び MeCN (+ 0.1% TFA) を用いる分取用 RP-HPLC (C18 カラム) で精製することによって単離した。所望の画分を濃縮すると、所望の化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 10.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.80 (1H, s), 7.78 - 7.69 (1H, m), 7.23 - 7.14 (2H, m), 7.00 - 6.91 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.31 (2H, s), 4.00 - 3.85 (3H, m), 3.62 - 3.49 (1H, m), 1.38 (9H, s)。MS (ES) $C_{23}H_{23}Cl_2FN_4O_4$ 要求値: 508, 実測値: 509 (M+H)⁺。

【0382】

ステップ 2 : 3 - [({ 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } アミノ) カルボニル] アゼチジニウム = トリフルオロアセテート (O2)

DCM/TFA (1:1, 0.05 M) 中、O1 (1 当量) の溶液を、室温で攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去し、得られた固体を、水及び MeCN から凍結乾燥すると、標題化合物が灰白色の固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 10.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.93 (1H, s), 8.90 - 8.62 (2H, m), 7.82 - 7.65 (1H, m), 7.27 - 7.16 (2H, m), 7.05 - 6.96 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.34 (2H, s), 4.15 - 3.99 (4H, m), 3.91 - 3.77 (1H, m)。MS (ES) $C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$ 要求値: 408, 実測値: 409 (M+H)⁺。

実施例 16

【0383】

6, 7 - ジクロロ - 4 - [4 - フルオロ - 3 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ベンジル] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン (P1)

標題化合物を、最後のステップにおいて tert - ブチル = ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用い、実施例 10 に記載されるように調製した (最終生成物は、MeCN/水/HCl から凍結乾燥しなかった。)

【0384】

MS (ES) $C_{19}H_{16}Cl_2FN_4O_2$ 要求値: 422, 実測値: 423 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.94 (1H, br.

S), 7.39 - 7.16 (4H, m), 6.59 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.56 (2H, br. s), 3.30 (2H, br. s), 3.12 - 3.02 (2H, m), 2.75 - 2.67 (2H, m)。

実施例 17

【0385】

6, 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン (Q1)

DMF (0.3M) 中、プロピオン酸の溶液に、HBTU (1 当量) 及び DIPEA (1 当量) を加えた。得られた混合物を、室温で 5 分間攪拌し、次いで、実施例 16、P1 (1 当量) を加えた。攪拌を 1 時間続け、生成物を分取用 HPLC によって精製することによって単離した。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) : 10.98 - 10.86 (1H, m), 7.36 - 7.18 (3H, m), 7.15 (1H, s), 6.62 - 6.51 (1H, m), 4.37 (2H, m), 3.68 - 3.46 (4H, m), 3.43 - 3.27 (2H, m), 3.21 - 3.07 (2H, m), 2.41 - 2.23 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 6.44Hz)。MS (ES) C₂₂H₂₁Cl₂FN₄O₃ 要求値: 478 / 480, 実測値: 479 / 481 (M + H)⁺。

10

実施例 18

【0386】

6, 7 - ジクロロ - 4 - (3 - { [4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - フルオロベンジル) ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン (R1)

DMF (0.3M) 中、実施例 16、P1 の溶液に、エタンスルホニルクロリド (1 当量) 及び DIPEA (1 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。生成物を、分取用 HPLC で精製することによって単離した。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) : 10.91 (1H, m, J = 5.6Hz), 7.38 - 7.18 (3H, m), 7.14 (1H, s), 6.57 (1H, m, J = 5.8Hz), 4.37 (2H, m), 3.87 - 3.54 (4H, m), 3.31 - 3.18 (4H, m), 3.05 (2H, q, J = 7.41Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.20Hz)。MS (ES) C₂₁H₂₁Cl₂FN₄O₄S 要求値: 514 / 516, 実測値: 515 / 517 (M + H)⁺。

20

30

実施例 19

【0387】

4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - N - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (S1)

DMF (0.1M) 中、実施例 16、P1 の溶液に、1 - フルオロ - 3 - イソシアナトベンゼン (1 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。生成物を、分取用 HPLC で精製することによって単離した。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 10.90 (1H, m), 8.80 (1H, s), 7.48 - 7.37 (1H, m), 7.35 - 7.20 (5H, m), 7.15 (1H, s), 6.80 - 6.69 (1H, m), 6.55 (1H, m), 4.38 (2H, m), 3.72 - 3.62 (2H, m), 3.59 - 3.50 (2H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 3.27 - 3.16 (2H, m)。MS (ES) C₂₆H₂₁Cl₂F₂N₅O₃ 要求値: 559 / 561, 実測値: 560 / 562 (M + H)⁺。

40

実施例 20

【0388】

2 - (4 - { 5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エタンアミニウム = トリフルオロアセテート (T1)

MeOH (0.1M) 中、実施例 10、J7 の溶液に、TEA (1.3 当量)、ter

50

t - ブチル = (2 - オキソエチル) カルバメート (5 当量)、 $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (1 . 6 当量) 及び NaOAc (2 . 8 当量) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を、DCM 及び飽和 NaHCO_3 水溶液間に分配した。有機画分を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗物質を、TFA : DCM (1 : 2) の溶液に溶解し、反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、生成物を、溶出剤として H_2O (+ 0 . 1 % TFA) 及び MeCN (+ 0 . 1 % TFA) を用いる分取用 RP - HPLC (C18 カラム) で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、所望の化合物が得られた。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10 . 97 (1 H, d, $J = 5 . 6 \text{ Hz}$), 8 . 00 (3 H, br . s), 7 . 36 - 7 . 20 (4 H, m), 5 . 5 (1 H, d), 4 . 42 (2 H, s), 3 . 69 - 3 . 10 (12 H, m), 2 . 05 - 1 . 87 (2 H, m)。MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$ 要求値 : 479, 実測値 : 480 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

実施例 2 1

【 0389 】

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (U2)

ステップ 1 : 1 - (カルボキシメチル) - 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (U1)

20

標題化合物を、実施例 8、H3 及びグリオキシル酸から、実施例 2 に記載のように調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10 . 96 (1 H, d, $J = 5 . 6 \text{ Hz}$), 7 . 37 - 7 . 19 (4 H, m), 6 . 64 - 6 . 61 (1 H, m), 4 . 42 (2 H, s), 4 . 20 (2 H, s), 4 . 05 - 3 . 25 (8 H, m), 2 . 17 - 1 . 99 (2 H, m)。MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4$ 要求値 : 494, 実測値 : 495 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0390 】

ステップ 2 : 4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (U2)

30

DMF 中、U1 (1 当量)、HBTU (1 当量) 及び DIPEA (2 . 2 当量) の溶液を 20 分間攪拌し、次いで、MeOH (1 . 1 当量、2 M) 中、 MeNH_2 の 2 M 溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、生成物を、溶出剤として H_2O (+ 0 . 1 % TFA) 及び MeCN (+ 0 . 1 % TFA) を用いる分取用 RP - HPLC (カラム : Water X - Terra C18) によって精製した。所望の画分を凍結乾燥すると、生成物が白色粉末として得られた。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10 . 91 (1 H, d, $J = 5 . 2 \text{ Hz}$), 9 . 87 (1 H, br . s), 8 . 43 (1 H, m), 7 . 31 - 7 . 14 (4 H, m), 6 . 60 - 6 . 55 (1 H, m), 4 . 36 (2 H, s), 3 . 94 (2 H, s), 3 . 81 - 3 . 16 (8 H, m), 2 . 67 (3 H, m), 2 . 12 - 1 . 89 (2 H, m)。MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ 要求値 : 507, 実測値 : 508 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

実施例 2 2

【 0391 】

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 1 - [2 - (ジメチルアンモニオ) エチル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = ビス (トリフルオロアセテート) (V1)

50

MeOH (0.1 M) 中、実施例 20、T1 の溶液に、TEA (2.2 当量)、ホルムアルデヒド (10 当量)、NaBH₃(CN) (8 当量) 及び NaOAc (2.8 当量) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去し、生成物を、溶出剤として H₂O (+0.1% TFA) 及び MeCN (+0.1% TFA) を用いる分取用 RP-HPLC (C18 カラム) で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、標題化合物が黄色の粉末として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.99 (1H, m), 7.33 - 7.15 (4H, m), 6.65 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.02 - 2.95 (12H, m), 2.86 - 2.82 (6H, m), 1.97 - 1.77 (2H, m)。MS (ES) C₂₄H₂₈Cl₂FN₅O₂ 要求値: 507, 実測値: 508 (M+H)⁺。

10

実施例 23

【0392】

1 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 4 - {5 - [(6, 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル} - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (W1)

ピリジン (0.15 M) 中、実施例 20、T1 の溶液に、Ac₂O (1 当量) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、溶出剤として H₂O (+0.1% TFA) 及び MeCN (+0.1% TFA) を用いる分取用 RP-HPLC (C18 カラム) で精製し、所望の画分を凍結乾燥すると、標題化合物が黄色粉末として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 10.97 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.51 (1H, br. s), 8.22 - 8.16 (1H, m), 7.37 - 7.26 (3H, m), 7.20 (1H, s), 6.66 - 6.61 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.10 (1H, m), 3.63 - 3.14 (11H, m), 2.11 (1H, m), 1.95 - 1.88 (4H, m)。MS (ES) C₂₄H₂₆Cl₂FN₅O₃ 要求値: 521, 実測値: 522 (M+H)⁺。

20

【0393】

以下の実施例は、先の実施例の方法に従って調製した:

【0394】

【化26】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
24	1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-{2-フルオロ-5-[(1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]ベンゾイル}-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	484	485	1
25	4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	398	399	1
26	4-[4-フルオロ-3-[[4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル]ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	431	432	1

30

40

【0395】

【化 2 7】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
27	4-(4-フルオロ-3-[[4-(5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	465	466	1
28	4-[4-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イルカルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	354	355	1
29	4-[4-フルオロ-3-[(6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	384	385	1
30	4-[3-[(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イルカルボニル]-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	366	367	1
31	4-[3-[(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	382	383	1
32	(8aS)-2-[2-フルオロ-5-[(1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]ベンゾイル]オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-5-イウム=トリフルオロアセテート	394	395	1
33	7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	495/ 497	496/498	1
34	7-クロロ-4-[4-フルオロ-3-[(3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7(8H)-イル)カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	501/ 503	502/504	1
35	7-クロロ-4-(3-[[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	499/ 501/ 503	500/502/ 503	1
36	7-クロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	465/ 467	466/468	1
37	7-クロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-イソキノリン-3-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	515/ 517	516/517	1
38	4-[5-[(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	388/ 390	389/391	2

【 0 3 9 6 】

10

20

30

40

【化 2 8】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
39	7-クロロ-4-{4-フルオロ-3-[(4-プロピオニル ピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル}ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	444/ 446	445/447	2
40	7-クロロ-4-(3-{[4-(シクロペンチルカルボニル) ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロ ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	484/ 486	485/487	2
41	4-[3-[(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル) カルボニル]-4-フルオロベンジル]-7-クロロピロロ [1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	492/ 494	493/495	2
42	7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-フルオロ ベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル) ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	510/ 512	511/513	2
43	7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4-フルオロ ベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル) ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	510/ 512	511/513	2
44	7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(フェニル アセチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル) ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	506/ 508	507/509	2
45	7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4- メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル] ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	522/ 524	523/525	2
46	4-[5-[(6, 8-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパネー 1-イウム=トリフルオロアセテート	436/ 438/ 440	437/439	10
47	5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンズアミド	353/ 355/ 357	354/356	10
48	2-[[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル](メチル)アミノ]-N- メチルエタンアミニウム=トリフルオロアセテート	424	425/427	10
49	3-[[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル](メチル)アミノ]-N- メチルプロパン-1-アミニウム=トリフルオロアセテート	438	439/441	10

【 0 3 9 7 】

【化 2 9】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
50	(1R, 2R)-2-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}(メチル)アミノ]-N-メチルシクロヘキサナミンウムトリフルオロアセテート	478	479/481	10
51	9-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-9-アザ-3-アゾニアビシクロ[4. 2. 1]ノナントリフルオロアセテート	462	463/465	10
52	1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-3-カルボキサミド	464	465/467	10
53	4-[5-[(7-クロロ-6-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパン-1-イウムトリフルオロアセテート	416	417/419	10
54	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(2, 2-ジメチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	506	507/509	17
55	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	518	517/519	17
56	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-イソブチリルピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	492	493/495	17
57	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-N, N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド	529	530/532	18
58	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	518	519/521	17
59	2-(4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド	521	522/524	17

【 0 3 9 8 】

【化 3 0】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
60	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(N, N-ジメチルグリシル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	507	508/510	17
61	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4, 7-トリアゾナン-1, 4-ジウム=ビス(トリフルオロアセテート)	465	466/468	10
62	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	493	494/496	18
63	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	519	520/522	18
64	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[(2R)-2-ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	494	495/497	17
65	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	520	521/523	17
66	2-(4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	581	582/584	13
67	2-(4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	581	582/584	13
68	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	480	481/483	13

10

20

30

【 0 3 9 9 】

【化 3 1】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
69	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	450	451/453	13
70	5-シアノ-2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	538	539/541	13
71	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	567	568/570	13
72	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	499	500/502	13
73	3-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	499	500/502	13
74	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリミジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	500	501/503	13
75	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	516	517/519	13
76	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	516	517/519	13
77	1-(4-アセチルフェニル)-4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	540	541/543	13

10

20

30

【 0 4 0 0 】

【化 3 2】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
78	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ ピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2- フルオロベンゾイル]-1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	466	467/469	13
79	1-シクロヘキシル-4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1- オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4- イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン- 1-イウム=トリフルオロアセテート	504	505/507	13
80	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル]-1-(3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	512	513/515	13
81	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル]-1-(2-モルホリン-4- イル-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イウム= トリフルオロアセテート	549	550/552	13
82	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル]-1-イソプロピルピペラジン- 1-イウム=トリフルオロアセテート	464	465/467	13
83	1-ブチル-4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ- 1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル) メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン- 1-イウム=トリフルオロアセテート	478	479/481	13
84	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-[3-[3- (トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-イル) カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン- 1(2H)-オン	633	634/636	13
85	4-[(5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル]アミノ)-1- メチルピペリジニウム=トリフルオロアセテート	450	451/453	13
86	4-[3-[(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) カルボニル]-4-フルオロベンジル]-6, 7- ジクロロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	525	526/528	13
87	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ -4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル] ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	513	512/514	13

【 0 4 0 1】

【化 3 3】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
88	7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	535	536/538	13
89	7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	527	528/530	13
90	6,7-ジクロロ-4-[3-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	460	461/463	13
91	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	514	515/517	13
92	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	569	570/572	13
93	4-([5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アミノ)ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	436	437/439	13
94	4-[[4-([5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アミノ)ピペリジニウム1-イル]メチル]ピリジニウム=ビス(トリフルオロアセテート)	527	528/530	13
95	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(3-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	566	567/569	13
96	2-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-1H-3,1-ベンズイミダゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	537	538/540	13

【0 4 0 2】

【化 3 4】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
97	2-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	537	538/540	13
98	2-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	555	556/558	13
99	4-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	504	505/507	13
100	1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-アミニウム=トリフルオロアセテート	436	437/439	13
101	4-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	498	499/501	13
102	2-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニウム=トリフルオロアセテート	612	613/615	13
103	3-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	514	515/517	13
104	1-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)-3-(エトキシカルボニル)ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	576	577/579	13

10

20

30

【 0 4 0 3 】

【化 3 5】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
105	2-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニウム=トリフルオロアセテート	552	553/555	13
106	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-4-(エトキシカルボニル)ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	576	577/579	13
107	(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-3-イル)メタンアミニウム=トリフルオロアセテート	450	451/453	13
108	4-[(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-3-イル)メチル]モルホリン-4-イウム=トリフルオロアセテート	520	521/523	13
109	4-[(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)メチル]モルホリン-4-イウム=トリフルオロアセテート	520	521/523	13
110	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	581	582/584	13
111	1-[(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	501	502/504	13
112	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[4-(2H-テトラゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	489	490/492	13
113	5-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5-アザ-2-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン=トリフルオロアセテート	448	449/451	13

10

20

30

【 0 4 0 4】

【化 3 6】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
114	5-シアノ-2-(4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	524	525/527	13
115	1-[2-[(5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アミノ)エチル]-4-メチル-1, 4-ジアゼパンジウム=ビス(トリフルオロアセテート)	493	494/496	13
116	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	547	546/548	13
117	6, 7-ジクロロ-4-[3-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	469	470/472	13
118	(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-3-イル)-N, N-ジメチルメタンアミニウム=トリフルオロアセテート	478	479/481	13
119	2-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2-アザ-7-アゾニアスピロ[4. 5]デカン=トリフルオロアセテート	476	477/479	13
120	2-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2-アザ-6-アゾニアスピロ[3. 5]ノナン=トリフルオロアセテート	462	463/465	13
121	8-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-8-アザ-2-アゾニアスピロ[5. 5]ウンデカン=トリフルオロアセテート	490	491/493	13
122	6-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 6-ナフチリジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	470	471/473	13
123	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	470	471/473	13

【 0 4 0 5】

【化 3 7】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
124	6-クロロ-2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	603	604/606	13
125	3-シアノ-2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	538	539/541	13
126	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-ニトロピリジニウム=トリフルオロアセテート	558	559/561	13
127	5-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-4-イウム=トリフルオロアセテート	582	583/585	13
128	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	528	529/531	13
129	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-[2-(ジメチルアンモニオ)エチル]ピペラジン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	493	494/496	13
130	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-イソブチルピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	478	479/481	13
131	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	611	612/614	13
132	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-プロピル-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	478	479/481	2

【 0 4 0 6 】

【化 3 8】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
133	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-イソブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	492	493/495	2
134	1-sec-ブチル-4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	492	493/495	2
135	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-(1H-イミダゾール-1-イウム-4-イルメチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	516	517/519	2
136	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-(3-フリルメチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	516	517/519	2
137	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(1H-イミダゾール-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	516	517/519	17
138	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(ピリジン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	527	528/530	17
139	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	544	545/547	17
140	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(モルホリン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	535	536/538	17
141	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-(1H-ピロール-3-イルメチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	515	516/518	2

10

20

30

【 0 4 0 7 】

【化 3 9】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
142	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	494	495/497	2
143	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(ピリジニウム-3-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	527	528/530	2
144	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1,3-オキサゾール-4-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	517	518/520	2
145	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	517	518/520	2
146	tert-ブチル=3-[(5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロフェニル]アミノ)カルボニル]アゼチジン-1-カルボキシレート	508	509/511	15
147	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1H-イミダゾール-1-イウム-2-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	516	517/519	2
148	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2-フルオロ-1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	497	498	2
149	4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-[(3-フルオロピリジニウム-2-イル)メチル]-1,4-ジアゼパン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	546	545	2
150	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	516	517/519	17

【 0 4 0 8 】

10

20

30

40

【化 4 0】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
151	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(1-メチル-d-プロピル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	533	534/536	17
152	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[ヒドロキシ(フェニル)アセチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	556	557/559	17
153	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[(4-メチルモルホリン-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	549	550/552	17
154	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[(2R)-2-ヒドロキシブタノイル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	508	509/511	17
155	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	506	507/509	17
156	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	535	536/538	18
157	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[(2S)-2-ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	494	495/497	17
158	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	508	509/511	2
159	1-(カルボキシメチル)-4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	494	495/497	2
160	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルメチル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	517	518/520	2

【 0 4 0 9】

【化 4 1】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
161	4-[3-[(4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-4-フルオロベンジル]-6, 7-ジクロロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	478	478/480	3
162	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1, 2-ジメチルプロピル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	506	507/509	2
163	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(1-エチルプロピル)-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	506	507/509	2
164	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	522	523/525	17
165	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(N, 2-ジメチルアラニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	521	522/524	17
166	1-アゼチジニウム-3-イル-4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	491	492/494	20
167	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-モルホリン-4-イルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	563	564/566	17
168	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	529	530/532	10
169	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	529	530/532	10
170	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	528	529/531	10

【0 4 1 0】

【化 4 2】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
171	4-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-1, 4-ジアゼパン-1-イウム=トリフルオロアセテート	521	522/524	21
172	4-[3-(1, 4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]-6, 7-ジクロロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	504	505/507	13

実施例 173

【0 4 1 1】

2 - [(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル)メチル] - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] カルボニル } ピリジニウム = トリフルオロアセテート (X 4)

ステップ 1 : 2 - { 3 - [(2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } イソニコチノニトリル (X 1)

市販の 2 - ヨードイソニコチノニトリルから、実施例 6、ステップ 2 に記載されるように。MS (ES) $C_{18}H_{17}N_3O_2$ 要求値 : 307 , 実測値 : 308 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 2 】

ステップ 2 : 2 - { [6 , 7 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル] メチル } イソニコチノニトリル (X 2)

J 4 及び X 1 から、実施例 10、ステップ 5 に記載されるように。MS (ES) $C_{23}H_{18}Cl_2N_4O_3$ 要求値 : 468 / 470 , 実測値 : 469 / 471 (M + H) ⁺。¹H NMR (400 MHz , DMSO d 6) : 8 . 71 (1 H , d , J = 5 . 0 Hz) , 7 . 83 (1 H , s) , 7 . 74 - 7 . 70 (1 H , m) , 7 . 16 (1 H , s) , 7 . 10 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 6 . 78 (1 H , s) , 6 . 57 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 6 . 48 (1 H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 3 Hz) , 4 . 87 (2 H , s) , 4 . 60 (2 H , s) , 3 . 77 (3 H , s) , 3 . 74 (3 H , s)。

【 0 4 1 3 】

ステップ 3 : 2 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] イソニコチン酸 (X 3)

CF₃SO₃H / DCM (1 : 2 , 0 . 12 M) 中、X 2 の溶液を、マイクロ波装置中、120 で 50 分間加熱した。次いで、DCM を減圧下で除去し、残渣に、2 N NaOH 溶液を、pH 9 まで注意深く加え、得られた懸濁液を遠心分離し、固体を除去し、水相を減圧下で濃縮した。粗物質を、NaOH 水溶液 (0 . 07 M) に懸濁し、6 時間還流した。次いで、6 N HCl 水溶液を加えることによって混合物を中和し、濾過によって、得られた沈殿を回収し、そのまま次のステップにおいて用いた。MS (ES) $C_{14}H_9Cl_2N_3O_3$ 要求値 : 337 / 339 , 実測値 : 338 / 340 (M + H) ⁺。

【 0 4 1 4 】

ステップ 4 : 2 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] カルボニル } ピリジニウム = トリフルオロアセテート (X 4)

所望の化合物を、3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イウム = クロリド (PTC 国際出願 WO 2005020929) を用いて、X 3 から、実施例 13 に記載のように調製した。¹H NMR (300 MHz , DMSO d 6) (回転異性体の混合物) : 10 . 92 (1 H , d , J = 5 . 2 Hz) , 8 . 67 - 8 . 56 (1 H , m) , 7 . 42 - 7 . 31 (2 H , m) , 7 . 12 (1 H , s) , 6 . 76 - 6 . 66 (1 H , m) , 4 . 98 (1 . 4 H , m) , 4 . 57 (2 H , s) , 4 . 69 (1 . 2 H , m , 部分的に水シグナルの下) , 4 . 28 - 4 . 06 (0 . 6 H , m) , 4 . 05 - 3 . 92 (1 . 4 H , m) , 3 . 71 - 3 . 58 (1 . 4 H , m)。MS (ES) $C_{20}H_{14}Cl_2F_3N_7O_2$ 要求値 : 511 / 513 , 実測値 : 512 / 514 (M + H) ⁺。

実施例 174

【 0 4 1 5 】

4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } - 1 - メチル - 3 , 5 - ジオキソピペラジン - 1 - イウム = トリフルオロアセテート (Y 1)

トルエン (0 . 06 M) 中、4 - メチルモルホリン - 2 , 6 - ジオン (1 当量) (参照

10

20

30

40

50

文献W O 0 3 / 0 9 3 2 6 1 参照のこと)の溶液に、N 2 (実施例 1 4、ステップ 2)を加えた。反応混合物を 2 時間還流し、次いで、室温で一晩静置させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を D M F (0 . 2 M) に溶解し、得られた溶液に、T B T U (1 . 3 当量)、D I P E A (2 . 2 当量)及びD M A P (0 . 3 当量)を逐次加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、生成物を、溶出剤としてH₂O (+ 0 . 1 % T F A) 及びM e C N (+ 0 . 1 % T F A) を用いる分取用 R P - H P L C (C 1 8 カラム)で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、所望の化合物が白色粉末として得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆ + T F A) : 7 . 4 1 - 7 . 2 7 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , s) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 6 . 8 H z) , 6 . 5 9 (1 H , b r . s) , 4 . 3 8 (2 H , s) , 4 . 2 5 (4 H , m) , 2 . 8 5 (3 H , s) 。 M S (E S) C₁₉H₁₅Cl₂FN₄O₃ 要求値: 4 3 6 / 4 3 8 , 実測値: 4 3 7 / 4 3 9 (M + H)⁺。

10

実施例 1 7 5

【 0 4 1 6 】

3 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a]
ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロフェニル } - 5 - メチルイミダゾリジン -
2 , 4 - ジオン (Z 1)

D M F (0 . 1 M) 中、N - (エトキシカルボニル) アラニン * (1 . 3 5 当量) 及び H A T U (1 . 3 5 当量) を室温で 2 0 分間攪拌し、次いで、N 2 (実施例 1 4、ステップ 2) (1 当量) 及び D M A P (1 . 3 5 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、1 N H C l 溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、濾過し、濃縮した。得られた粗物質を D M F (0 . 1 M) に溶解し、D M A P (1 当量) を加えた。この混合物を、電子レンジ中、1 8 0 ° で 5 0 分間加熱した。生成物を、溶出剤としてH₂O (+ 0 . 1 % T F A) 及びM e C N (+ 0 . 1 % T F A) を用いる分取用 R P - H P L C で精製することによって単離した。所望の画分を凍結乾燥すると、所望の化合物が得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 1 0 . 9 1 (1 H , d , J = 5 . 6 H z) , 8 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 3 7 - 7 . 2 3 (3 H , m) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 6 . 5 4 (1 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 3 8 (2 H , s) , 4 . 3 5 - 4 . 2 4 (1 H , m) , 1 . 4 1 - 1 . 3 0 (3 H , m) 。 M S (E S) C₁₈H₁₃Cl₂FN₄O₃ 要求値: 4 2 2 / 4 2 4 , 実測値: 4 2 3 / 4 2 5 (M + H)⁺。

20

30

* N - (エトキシカルボニル) アラニン (参照文献: ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y) 、 1 9 9 5 、 6 0 、 2 2 、 7 2 5 6 - 6 6 参照のこと ; (S) - N - (エトキシカルボニル) アラニンについて、この報告書に記載される手順に従った。

実施例 1 7 6

【 0 4 1 7 】

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a]
ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - ピロリジン - 1 - イル
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2
- イウム = トリフルオロアセテート (A A 2)

40

ステップ 1 : 3 - ピロリジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - イウム = トリフルオロアセテート (A A 1)

ピロリジン (3 m l) 中、t e r t - ブチル = 3 - ブロモ - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (0 . 2 3 1 m m o l) の混合物を、封管中、6 0 ° で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた粗物質を D C M で希釈し、飽和 N H₄ C l 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (N a₂ S O₄) 、濾過した。溶媒を蒸発させると、粗物質が提供され、これを D C M / T F A (1 : 1 、 0 . 2 3 M) の混合物に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた粗物質を、さらに精製せずに、そのまま次のステップにおい

50

て用いた。MS (ES) $C_9H_{15}N_5$ 要求値：193，実測値：194 (M+H)⁺。

【0418】

ステップ2：7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート (AA2)

J6、DIPEA (1当量) を用い、実施例10、ステップ6に記載のように、反応を実施し、TBTU (1当量) を、無水DMF (0.3M) に溶解し、混合物を20分間撹拌した。AA2 (1当量) 及びDIPEA (1当量) を加え、1時間撹拌を続けた。生成物を、溶出剤としてMeCN / 水 (0.1% TFA) を用いる分取用HPLCによって単離した。プールした生成物画分を凍結乾燥すると、標題化合物が得られた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 10.93 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.47 - 7.26 (3H, m), 7.15 (1H, s), 6.65 - 6.53 (1H, m), 4.91 (1.2H, br. s), 4.55 (0.8H, br. s), 4.38 (2H, br. s), 4.08 (2H, br. s), 3.69 - 3.57 (6H, m), 2.06 - 1.89 (4H, m)。MS (ES) $C_{24}H_{22}Cl_2FN_7O_2$ 要求値：529 / 531，実測値：530 / 532 (M+H)⁺。

実施例177

【0419】

7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 3 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 2 - イウム = トリフルオロアセテート (BB1)

ピペリジン (0.43mL) 中、エチル = 7 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - カルボキシレート (実施例13に記載のように調製した、実施例257) (0.043mmol) の混合物を、封管中、90 で10分間加熱し、次いで、穏やかなN₂ 流下、ピペリジンを除去した。生成物を、溶出剤としてMeCN / 水 (0.1% TFA) を用いる分取用HPLCによって単離した。プールした生成物画分を凍結乾燥すると、標題化合物が得られた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 10.93 - 10.85 (1H, m), 7.42 - 7.23 (3H, m), 7.18 - 7.09 (1H, m), 6.63 - 6.51 (1H, m), 4.98 (1H, m), 4.64 (0.5H, m), 4.38 (2H, s), 4.20 (0.5H, m), 4.15 - 3.92 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.62 (4H, m), 1.72 - 1.50 (6H, m)。MS (ES) $C_{26}H_{24}Cl_2FN_7O_3$ 要求値：571 / 573，実測値：572 / 574 (M+H)⁺。

実施例178

【0420】

1 - (1 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジニウム = トリフルオロアセテート (CC1)

THF (0.6M) 中、6 , 7 - ジクロロ - 4 - { 4 - フルオロ - 3 - [(4 - オキソピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ベンジル } ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン (実施例13に記載のように調製した、実施例232) (1当量) の溶液に、チタン (IV) イソプロポキシド (1.6当量)、3 , 3 - ジフルオロアゼチジン = ヒドロクロリド (1.6当量) 及びDIPEA (1.6当量) を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌し、次いで、MeOH (0.16M) 中、NaBH₃ (CN) (1.3当量) の溶液を加えた。30分後、水を加え、得られた沈殿を濾過し、MeOHで洗浄した。

濾液を蒸発させ、RP-HPLC（カラム Symmetry RP18、7 μ m、19 \times 300 mm、勾配 A：H₂O + 0.1% TFA；B：MeCN + 0.1% TFA）によって精製し、プールした画分を減圧下で濃縮すると、標題化合物が得られた。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆ + TFA，300 K） 10.94 - 10.88（1H，m），7.38 - 7.10（4H，m），6.64 - 6.55（1H，m），4.91 - 4.78（4H，m），4.62 - 4.50（1H，m），4.44 - 4.25（2H，m），3.61 - 3.32（2H，m），3.10 - 2.90（1H，m），2.82 - 2.66（1H，m），2.10 - 1.72（2H，m），1.48 - 1.0（2H，m）。MS（ES⁺）C₂₃H₂₁Cl₂F₃N₄O₂ 要求値：512 / 514，実測値：513 / 515（M+H）⁺。

10

実施例 179

【0421】

2 - [(4 - { 5 - [(6 , 7 - ジクロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロベンゾイル } ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - メチルピロリジニウム = トリフルオロアセテート (DD1)

無水DMF（0.1 M）中、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルプロリン（1当量）、TEA（1当量）、PyBOP（1当量）及び実施例16、P1の混合物を、マイクロ波照射下、60 で60分間加熱した。生成物を、分取用HPLCによって単離し、透明画分の凍結乾燥後、DCM / 10% TFA中で化合物を45 で加熱してBocを除去した。溶媒を蒸発させ、水 / ACN中で凍結乾燥すると、純粋な化合物が黄色粉末として得られた。¹H NMR（400 MHz，DMSO - d₆）：10.92（1H，d，J = 5.56 Hz），9.28 - 9.16（1H，m），8.93 - 8.79（1H，m），7.36 - 7.18。

20

【0422】

以下の実施例は、先の実施例の方法に従って調製した。

【0423】

【化43】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
180	(R, S)-6, 7-ジクロロ-4-[3-(3, 6-ジアザピシクロ [3. 2. 1]オクタ-3-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	449	449/451	7
181	6, 7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(5-メチル-2, 5-ジアザピシクロ[2. 2. 2]オクタ-2-イル)カルボニル]ベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	463	463/465	2

30

【0424】

【化 4 4】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
182	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	509	509/511	10
183	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	549	549/551	10
184	(S, R)-6, 7-ジクロロ-4-[3-(3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	449	449/451	7
185	6, 7-ジクロロ-4-[3-(3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナ-3-イルカルボニル)-4-フルオロベンジル]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	463	463/465	7
186	6-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-6-アザ-2-アゾニアスピロ[3. 3]ヘプタン=トリフルオロアセテート	435	435/437	13
187	ベンジル=6-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボキシレート	569	569/571	13
188	(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)メタンアミニウム=トリフルオロアセテート	423	423/425	13
189	3-(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニトリル	496	496/498	13
190	5-(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニトリル	496	496/498	13

【 0 4 2 5 】

【化 4 5】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
191	6-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニトリル	496	496/498	13
192	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)ピロリジニウム=トリフルオロアセテート	491	491/493	13
193	8-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-4-オキソ-3,8-ジアザ-1-アゾニアスピロ[4.5]デカン=トリフルオロアセテート	492	492/494	13
194	2-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5-イウム=トリフルオロアセテート	511	511/513	13
195	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イウム=トリフルオロアセテート	555	555/557	13
196	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム=トリフルオロアセテート	488	488/490	13
197	4-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-1-イウム=トリフルオロアセテート	489	489/491	13
198	3-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イウム-1-イル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン=ビス(トリフルオロアセテート)	532	532/534	13

10

20

30

【 0 4 2 6 】

【化 4 6】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
199	4-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)キナゾリン-3-イウム=トリフルオロアセテート	551	551/553	13
200	1-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)イソキノリニウム=トリフルオロアセテート	550	550/552	13
201	2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)キノリニウム=トリフルオロアセテート	550	550/552	13
202	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(N,N,2-トリメチルアラニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	536	536/538	10
203	7,8-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	529	529/531	11
204	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-({4-[(2-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)ベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	520	520/522	10
205	4-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)モルホリン-4-イウム=トリフルオロアセテート	507	507/509	13
206	1-(1-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)-4-メチルピペリジニウム=トリフルオロアセテート	519	519/521	13

10

20

30

【 0 4 2 7 】

【化 4 7】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
207	1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミニウムトリフルオロアセテート	465	465/467	13
208	3-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)イソキノリニウムトリフルオロアセテート	550	550/552	13
209	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)キナゾリン-1-イウムトリフルオロアセテート	551	551/553	13
210	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	505	505/507	13
211	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	575	575/577	13
212	2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)-3,6-ジメチルピラジン-1-イウムトリフルオロアセテート	529	529/531	13
213	3-クロロ-2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリジニウムトリフルオロアセテート	535	535/537	13
214	5-クロロ-2-(4-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペラジン-1-イル)ピリジニウムトリフルオロアセテート	535	535/537	13

10

20

30

【 0 4 2 8 】

【化 4 8】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
215	3-シアノ-2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)ピリジニウム=トリフルオロアセテート	525	525/527	13
216	2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4-メチルピリジニウム=トリフルオロアセテート	514	514/516	13
217	4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-{6-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリダジン-3-イル}ピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	594	594/596	13
218	2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-6-メトキシピリミジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	531	531/533	13
219	2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4,6-ジメチルピリミジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	529	529/531	13
220	2-(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	569	569/571	13
221	4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル}-1-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	557	557/559	13
222	4-[3-([4-[(2S)-アゼチジン-2-イルカルボニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル)-4-フルオロベンジル]-6,7-ジクロロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	506	506/508	10

10

20

30

【0 4 2 9】

【化 4 9】

実施例	名称	MWt	(M+H) ⁺	実施例の 手順
223	1-(2-アンモニオ-2-メチルプロピル)-4- {5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ ピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2- フルオロベンゾイル}-1,4-ジアゼパン-1- イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	508	508/510	20
224	6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(4- メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ [1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	505	505/507	13
225	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-([4-[5- (トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール- 2-イル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ベンジル] ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	575	575/577	13
226	6,7-ジクロロ-4-{4-フルオロ-3-[(4-D- プロリルピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル} ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	520	520/522	10
227	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-L- プロリルピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル] ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	520	520/522	10
228	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4- [[1-(メチルアミノ)シクロプロピル]カルボニル] ピペラジン-1-イル)カルボニル]ベンジル] ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	520	520/522	179
229	3-[(4-{5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2- ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]- 2-フルオロベンゾイル}ピペラジン-1-イル) カルボニル]アゼチジニウム=トリフルオロアセテート	506	506/508	10
230	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4- ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンジル] ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	438	438/440	2

【 0 4 3 0 】

10

20

30

【化 5 0】

231	1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-N,N-ジエチルピペリジン-4-アミニウムトリフルオロアセテート	493	493/495	178	10
232	6,7-ジクロロ-4-[4-フルオロ-3-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンジル]ピロロ[1,2-a]ピラジン1(2H)-オン	436	436/438	13	
233	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)アゼチニウムトリフルオロアセテート	477	477/479	178	
234	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)アゼパニウムトリフルオロアセテート	519	519/521	178	
235	1-(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)アゾカニウムトリフルオロアセテート	533	533/535	178	
236	7-[5-[(6-クロロ-7-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2-イウムトリフルオロアセテート	509	509/511	5	20
237	6-[5-[(6-クロロ-7-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5h-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-3-イウムトリフルオロアセテート	506	506/508	5	
238	1-(1-[5-[(6-クロロ-7-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)ピロリジニウムトリフルオロアセテート	471	471/472	5	30
239	1-(1-[5-[(6-クロロ-7-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)ピペリジニウムトリフルオロアセテート	485	485/487	5	

【 0 4 3 1】

【化 5 1】

240	7-[5-[(6-クロロ-7-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イウム=トリフルオロアセテート	520	520/522	5
241	1'-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]スピロ[8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]=トリフルオロアセテート	503	503/505	13
242	3-ブromo-7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イウム=トリフルオロアセテート	540	540/542	13
243	1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-N-メチルピペリジン-4-アミニウム=トリフルオロアセテート	451	451/453	13
244	8-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-8-アザ-1-アゾニアスピロ[4.5]デカン=トリフルオロアセテート	477	477/479	13
245	2-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-6-メチル-2-アザ-6-アゾニアスピロ[3.5]ノナン=トリフルオロアセテート	477	477/479	2
246	(1-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミニウム=トリフルオロアセテート	451	451/453	2
247	3-(アミノカルボニル)-7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	504	504/506	177

10

20

30

【 0 4 3 2 】

【化 5 2】

248	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-7-アザ-1-アゾニアスピロ[3. 5]ノナン=トリフルオロアセテート	463	463/465	13
249	1-(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-3, 3-ジフルオロピロリジニウム=トリフルオロアセテート	527	527/529	178
250	7-[5-[(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	495	495/497	6
251	7-[2-フルオロ-5-[(1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	460	461	1
252	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	558	558/560	177
253	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-[(4-メチルピペラジン-4-イウム-1-イル)カルボニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	587	587/589	177
254	N-[(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)メチル]-N-エチルエタンアミニウム=トリフルオロアセテート	479	479/481	13
255	8-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-メチル-8-アザ-1-アゾニアスピロ[4. 5]デカン=トリフルオロアセテート	491	491/493	2

【 0 4 3 3 】

10

20

30

【化 5 3】

256	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-メチル-7-アザ-1-アゾニアスピロ[3. 5]ノナン=トリフルオロアセテート	477	477/479	2
257	エチル=7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-カルボキシレート	533	533/535	13
258	(3S, 4S)-1-(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-3, 4-ジフルオロピロリジニウム=トリフルオロアセテート	527	527/529	178
259	(3S)-1-(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル)-3-フルオロピロリジニウム=トリフルオロアセテート	509	509/511	178
260	1-(7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	544	544/546	176
261	6, 7-ジクロロ-4-(3-[[4-(1, 2-ジメチルプロリル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4-フルオロベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	548	548/550	2
262	1-[(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)メチル]ピロリジニウム=トリフルオロアセテート	477	477/479	2
263	1-[(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)メチル]ピペリジニウム=トリフルオロアセテート	491	491/493	2
264	1-[(1-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]アゼチジン-3-イル)メチル]-3, 3-ジフルオロアゼチジニウム=トリフルオロアセテート	499	499/501	2

【 0 4 3 4 】

10

20

30

【化 5 4】

265	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(1-メチル-D-プロリル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	534	534/536	2
266	6, 7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[4-(3, 3, 3-トリフルオロ-N, N-ジメチルアラニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンジル)ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン	576	576/578	179
267	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-(2-フリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	527	527/529	10
268	9-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-9-アザ-1-アゾニアスピロ[5. 5]ウンデカン=トリフルオロアセテート	491	491/493	13
269	5-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1h-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3-イウム=トリフルオロアセテート	543	543/545	10
270	9-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-1-メチル-9-アザ-1-アゾニアスピロ[5. 5]ウンデカン=トリフルオロアセテート	505	505/507	2
271	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	537	537/539	10
272	7-[5-[(6, 7-ジクロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-ピリジニウム-3-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-2-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	538	538/540	10

【 0 4 3 5 】

10

20

30

40

【化 5 5】

273	7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-2-イウム=トリフルオロアセテート	620	620/622	10
274	7-[5-[(6,7-ジクロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-イル)メチル]-2-フルオロベンゾイル]-3-[(ジメチルアンモニオ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-2-イウム=ビス(トリフルオロアセテート)	518	518/520	10
275	7,8-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5h-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル]カルボニル}ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン	543	543/545	11

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/517 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/551 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 31/14 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(72)発明者 ジョーンズ, フィリップ
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ ポメツィア、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 キンツェル, オラフ
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ローガー ブッフィ, ローラ
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ムラグリア, エステル
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ ポメツィア、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ペスカトーレ, ジョバンナ
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 トリッシ, カテリーナ
イタリア国、イ - 0 0 0 4 0 ・ ローマ カタニア、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0、イ・エルレ・ビ・エンメ

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 0 5 9 6 6 3 (U S , A 1)
国際公開第2 0 0 4 / 0 8 0 9 7 6 (W O , A 1)
国際公開第0 3 / 0 9 3 2 6 1 (W O , A 1)
国際公開第0 3 / 0 7 0 7 0 7 (W O , A 1)
PEUKERT, S. , EXPERT OPIN. THER. PATENTS , 2 0 0 4 年 , Vol. 14, No. 11 , P. 1531-51

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CAPLUS / REGISTRY (STN)

- (54) 【発明の名称】ポリ(ADP - リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤としての、ピロロ[1, 2 - a]
ピラジン - 1(2H) - オン及びピロロ[1, 2 - d][1, 2, 4]トリアジン - 1(2H)
- オン誘導体