

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5976827号  
(P5976827)

(45) 発行日 平成28年8月24日 (2016. 8. 24)

(24) 登録日 平成28年7月29日 (2016. 7. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006. 01)  
 A 6 1 P 37/02 (2006. 01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006. 01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 0  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 9/00

請求項の数 29 (全 521 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-541114 (P2014-541114)  
 (86) (22) 出願日 平成24年11月2日 (2012. 11. 2)  
 (65) 公表番号 特表2014-532762 (P2014-532762A)  
 (43) 公表日 平成26年12月8日 (2014. 12. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/063194  
 (87) 国際公開番号 W02013/067274  
 (87) 国際公開日 平成25年5月10日 (2013. 5. 10)  
 審査請求日 平成26年7月9日 (2014. 7. 9)  
 (31) 優先権主張番号 61/555, 393  
 (32) 優先日 平成23年11月3日 (2011. 11. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 306021192  
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハーー 4 0 7 0 パーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラーセ 1 2 4 番  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者 クロフォード, ジェームズ ジョン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0  
 8 0, サウス サンフランシスコ, デ  
 イーエヌエー ウェイ 1, シー/オー  
 ジェネンテック, インコーポレイテッ  
 ド

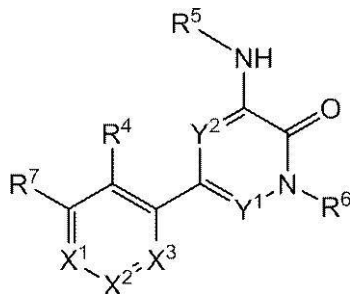
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BTK 活性阻害剤としてのヘテロアリアルピリドン及びアザピリドン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I から選択される化合物：



I

(式中、

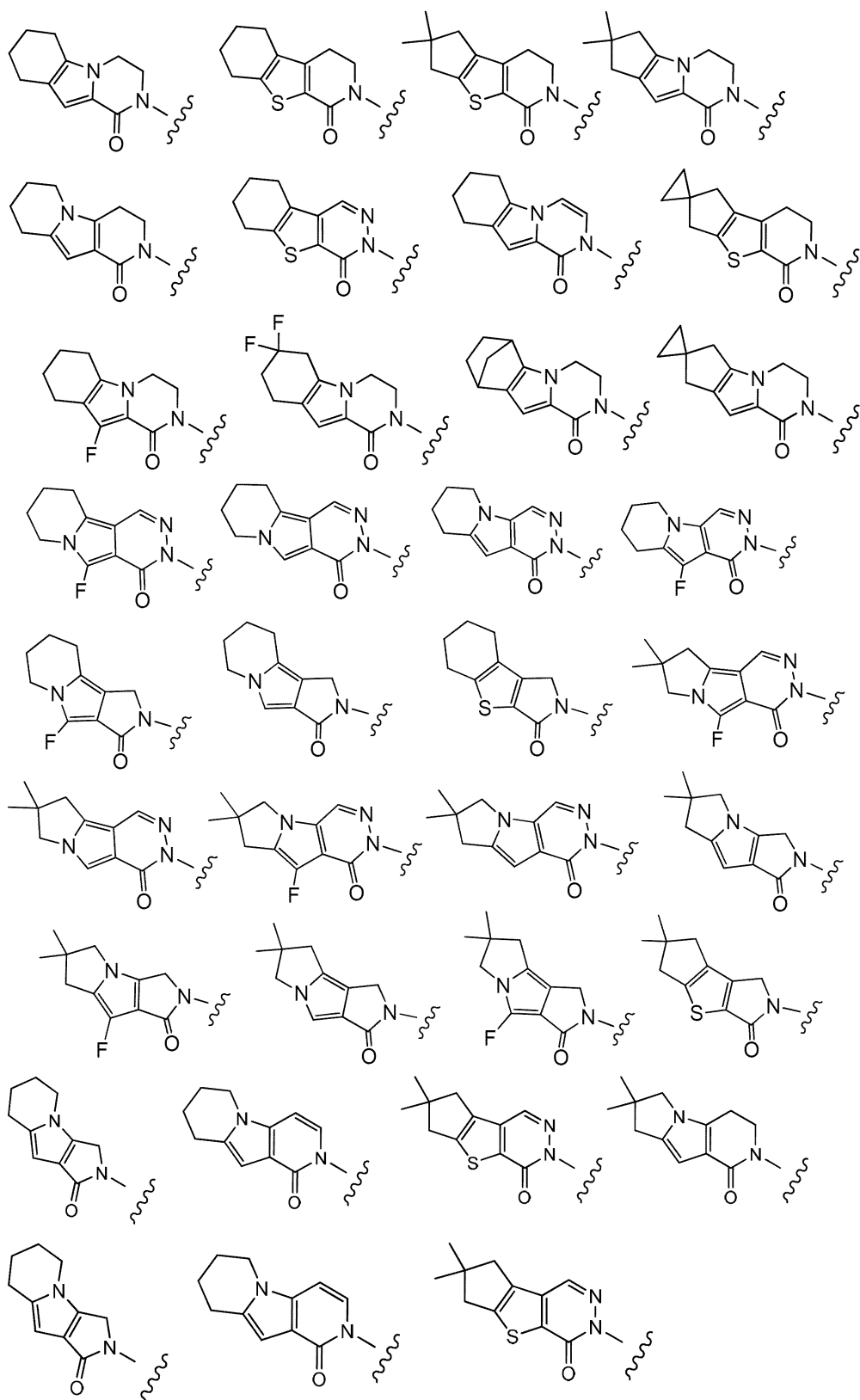
X<sup>1</sup> は、C R<sup>1</sup> 又は N であり、X<sup>2</sup> は、C R<sup>2</sup> 又は N であり、X<sup>3</sup> は、C R<sup>3</sup> 又は N であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、及び X<sup>3</sup> のうち 1 個又は 2 個は、N であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>3</sup> は、H、F、Cl、及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから独立に選択され、R<sup>4</sup> は、H、F、Cl、CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、

—C(O)NH<sub>2</sub>、—C(O)NHCH<sub>3</sub>、—C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、3-ヒドロキシーオキセタン-3-イル、及びオキセタン-3-イルから選択され、

R<sup>5</sup>は、C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール、—(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)—(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、—(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)—(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)—(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、—(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)—(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)—(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、—(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)—(C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>カルボシクリル)、又は—(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)—C(=O)—(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)であり、

R<sup>6</sup>は、H、—CH<sub>3</sub>、又は—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、

R<sup>7</sup>は、構造：



から選択され、

波線は、結合部位を示し、

$Y^1$  及び  $Y^2$  は、CH 及び N から独立に選択されるが、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は、両方が N ではなく、

アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、-

10

20

30

40

50

CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CN、-COCH<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、=O、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、シクロプロピル、オキセタニル、(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、及びモルホリノから独立に選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、ここで、ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される一又は複数のヘテロ原子を含有する、5、6又は7員環の1価の芳香族基又は5～20個の原子の縮合環系基を示し、

10

ヘテロシクリルは、3個から20個の環原子の飽和又は部分的に不飽和の炭素環式基であって、少なくとも1個の環原子が窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである炭素環式基を示す)

又はその立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

X<sup>1</sup>がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X<sup>2</sup>がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X<sup>3</sup>がNである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

X<sup>1</sup>及びX<sup>3</sup>がNである、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>がNである、又はX<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>5</sup>が、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル、5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イル、及び1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)から選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項7】

R<sup>5</sup>が、-(C<sub>5</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアリール)-(C<sub>3</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)であり、ヘテロアリールが置換されていてもよいピリジニルであり、ヘテロシクリルが置換されていてもよいピペラジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

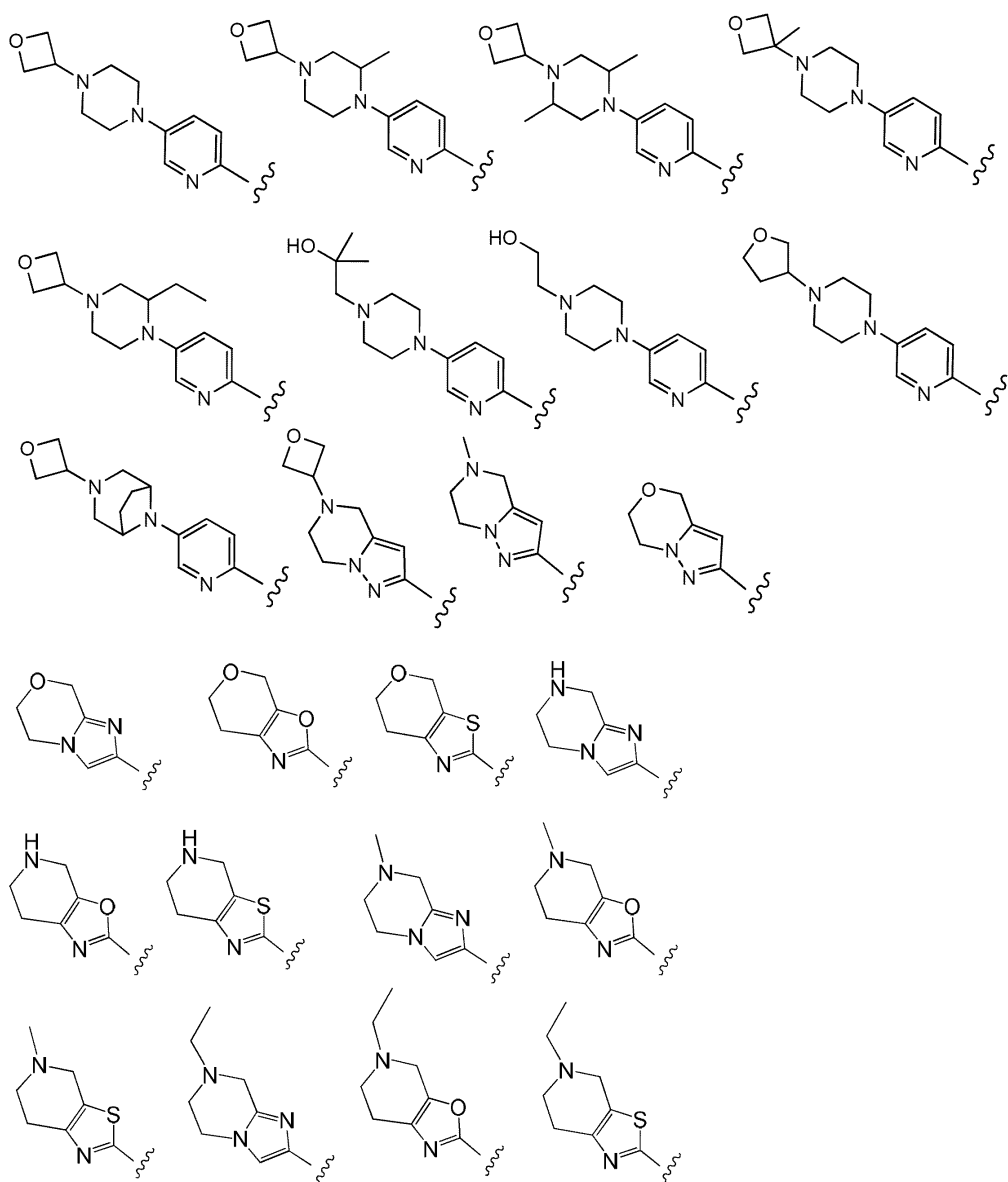
R<sup>5</sup>が、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、シクロプロピル、オキセタニル、及びモルホリノから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>5</sup>が、構造：

40

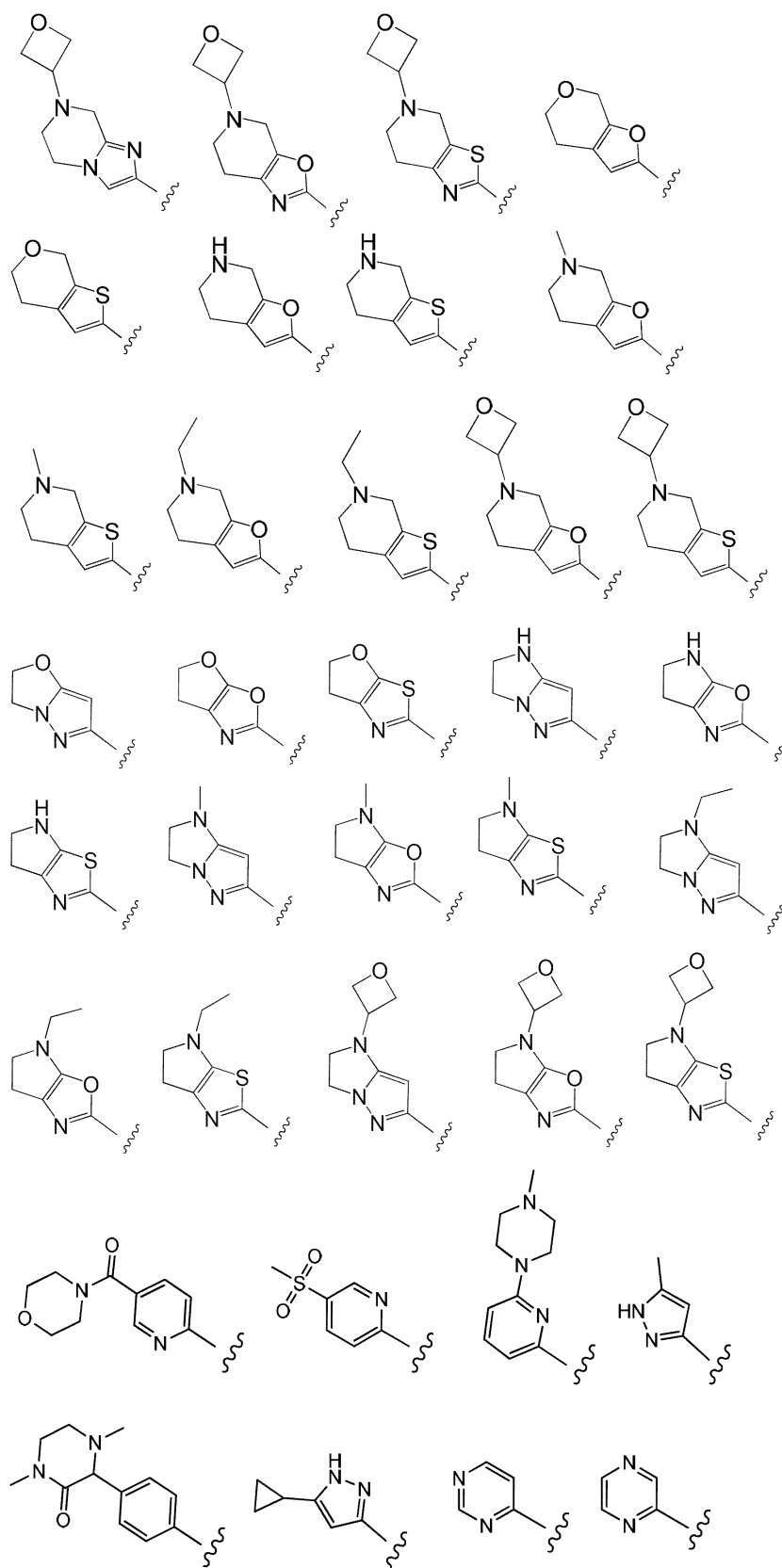




10

20

30

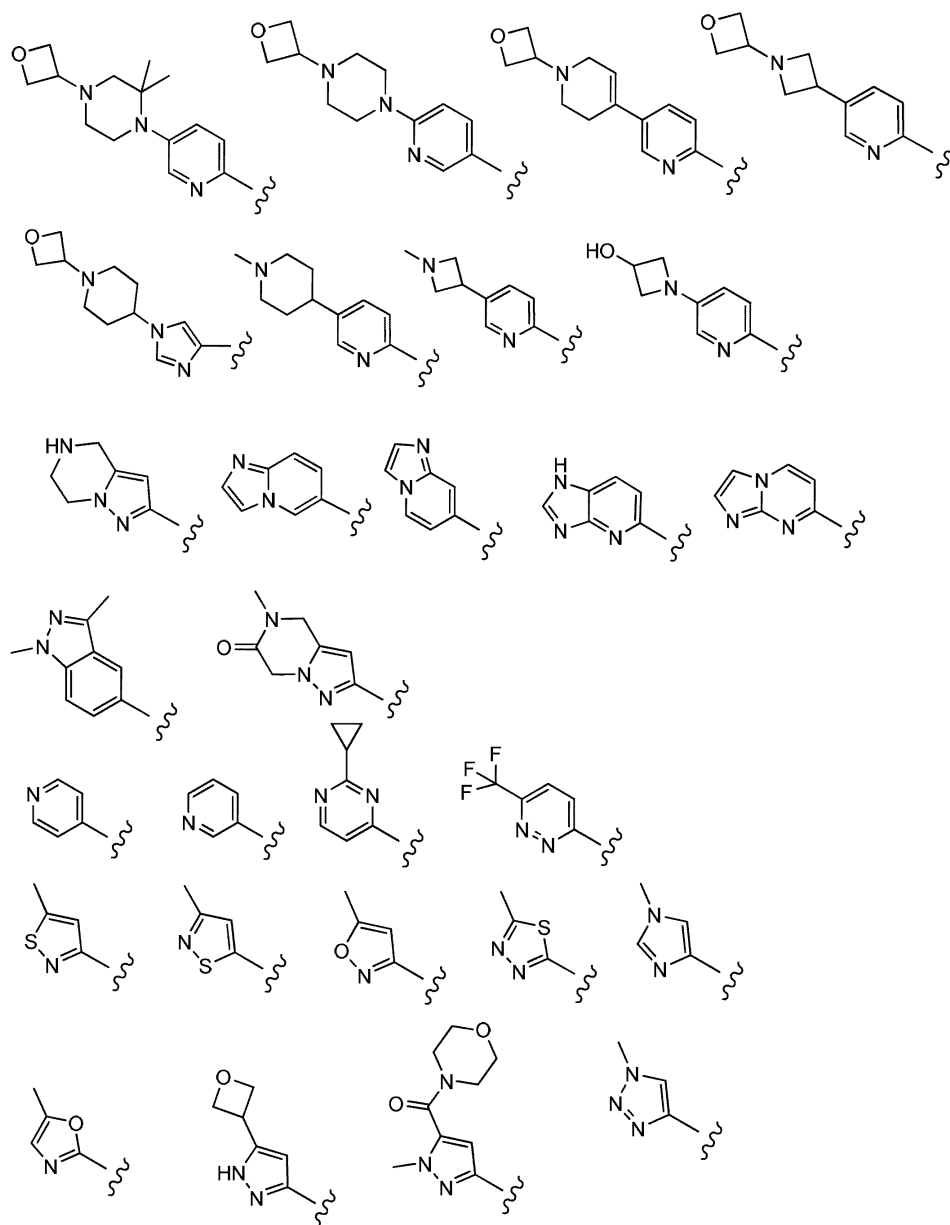


10

20

30

40



10

20

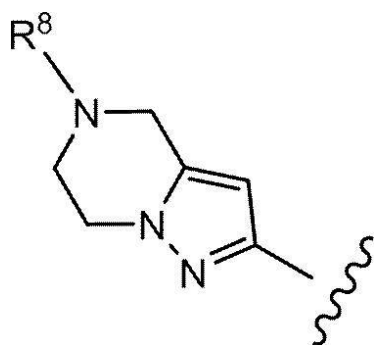
30

から選択される

(式中、波線は、結合部位を示す)、  
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^5$  が、



40

である

(式中、 $R^8$  は、 $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)$

50

$_{2}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、及びオキセタニルから選択される)、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

$\text{R}^6$  が  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

$\text{Y}^1$  が  $\text{CH}$  であり、 $\text{Y}^2$  が  $\text{N}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

$\text{Y}^1$  が  $\text{N}$  であり、 $\text{Y}^2$  が  $\text{CH}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

$\text{Y}^1$  及び  $\text{Y}^2$  がそれぞれ  $\text{CH}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

$\text{Y}^1$  及び  $\text{Y}^2$  がそれぞれ  $\text{CH}$  であり、 $\text{R}^6$  が  $\text{CH}_3$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

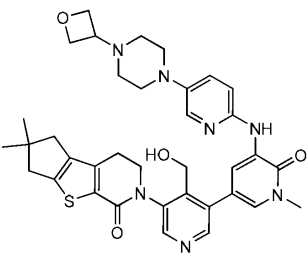
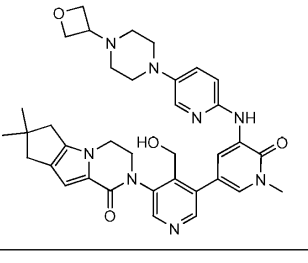
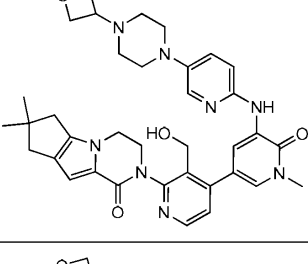
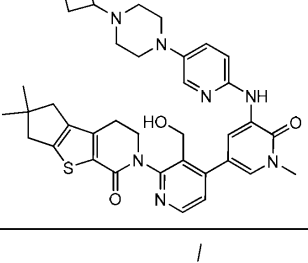
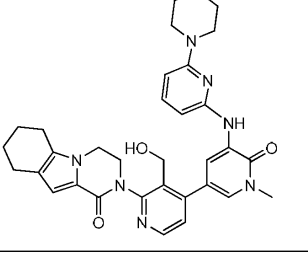
以下の表：

| No. | 構造式 | IUPAC 名                                                                                                                                                    |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101 |     | 2-{4-(ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン       |
| 102 |     | 2-{4-(ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン              |
| 103 |     | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン        |
| 104 |     | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(1-メチル-5-(5-(4(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-4-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン        |
| 105 |     | 2-{4-(ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1-オン |

10

20

30

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |    | 6-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン   |
| 107 |    | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 108 |   | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン    |
| 109 |  | 6-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン      |
| 110 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                            |

10

20

30

40

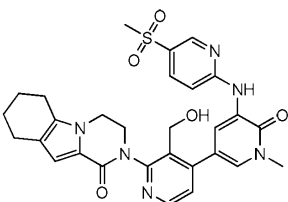
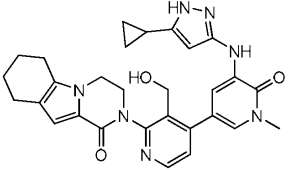
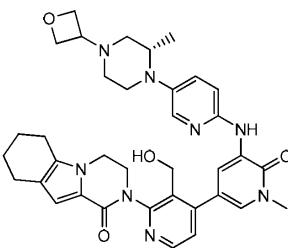
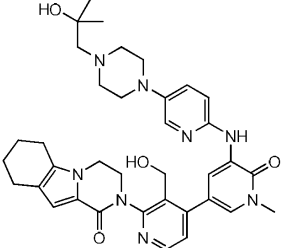
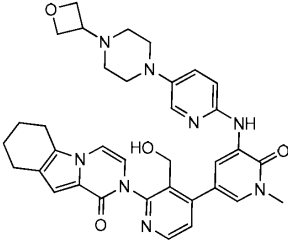
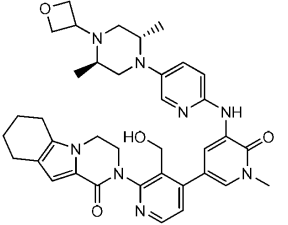
|     |  |                                                                                                                                                        |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                |
| 112 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン      |
| 113 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン  |
| 114 |  | 2-(4-{6-[4-((R)-1,4-ジメチル-3-オキソ-ピペラジン-2-イル)-フェニルアミノ]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラジン-2-イル}-3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン  |
| 115 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                        |
| 116 |  | 3-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-5-(5-メタン<br>スルホニル-ピリジン-2-イルアミノ)-1-メ<br>チル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビ<br>ピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサ<br>ヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-<br>オン                                       |
| 118 |    | 2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール<br>-3-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-<br>メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビ<br>ピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサ<br>ヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-<br>1-オン                                    |
| 119 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-<br>((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピ<br>ペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミ<br>ノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピ<br>リジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサ<br>ヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-<br>オン        |
| 120 |   | 2-(3'-ヒドロキシメチル-5-{5-[4-(2-ヒ<br>ドロキシ-2-メチル-プロピル)-ピペラジン<br>-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-1-メ<br>チル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビ<br>ピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサ<br>ヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-<br>オン        |
| 121 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-<br>(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イ<br>ル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-<br>1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イ<br>ル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ<br>[1,2-a]インドール-1-オン                          |
| 122 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセ<br>タン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリ<br>ジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメ<br>チル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-<br>[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-<br>ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]イン<br>ドール-1-オン |

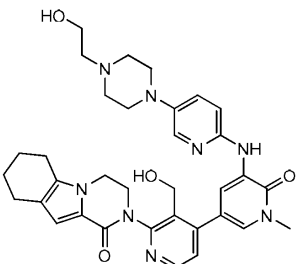
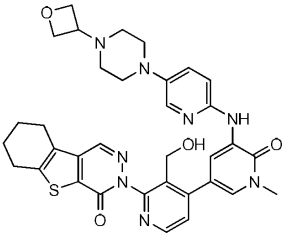
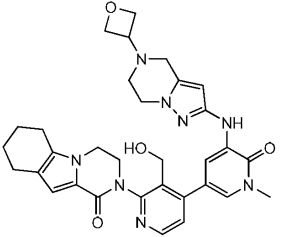
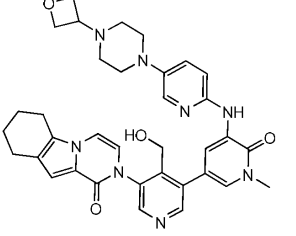
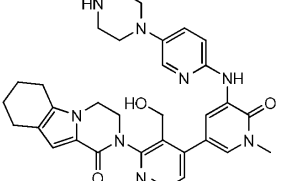
10

20

30

40



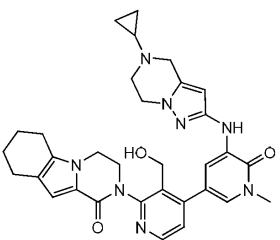
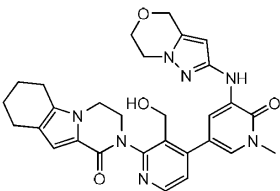
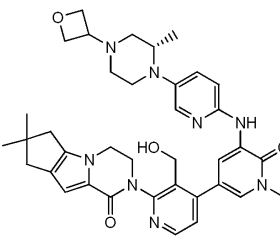
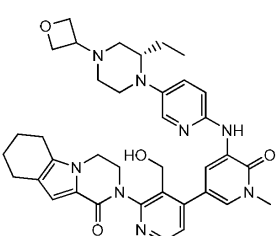
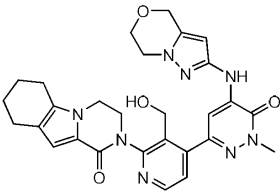
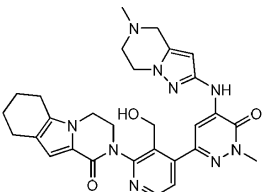
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 123 |    | 2-(5-{5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン         |
| 124 |    | 3-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン         |
| 125 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン |
| 126 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ピピリジニル-5-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン            |
| 127 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                           |

10

20

30

40

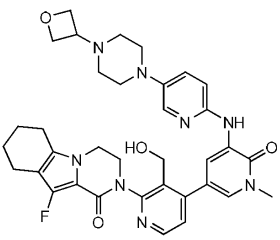
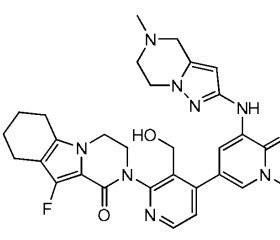
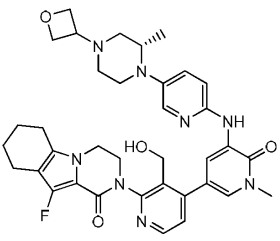
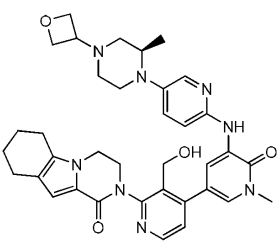
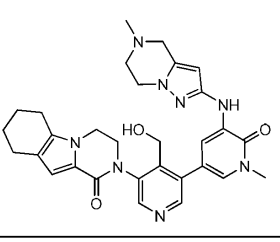
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 128 |    | 2-[5-(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                    |
| 129 |    | 2-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                           |
| 130 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 131 |   | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ピピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                  |
| 132 |  | 2-{4-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                     |
| 133 |  | 2-{3-ヒドロキシメチル-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134 |    | 10-フルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン           |
| 135 |    | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン       |
| 136 |    | 10-フルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン |
| 137 |   | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン         |
| 138 |  | 2-[4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン           |

10

20

30

40

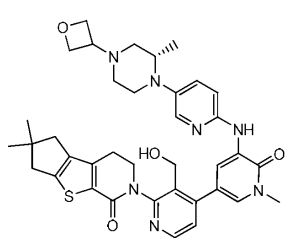
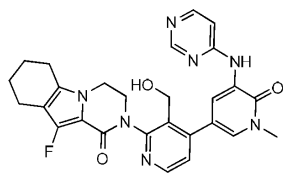
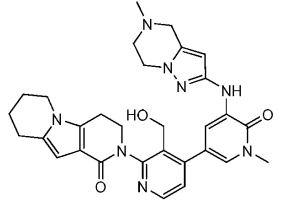
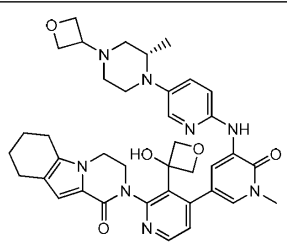
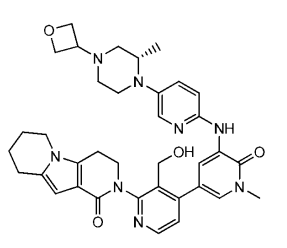
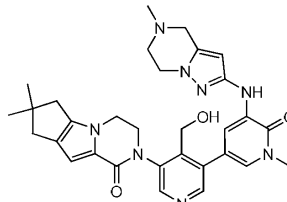
|     |  |                                                                                                                                                                       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 139 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキシタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                        |
| 140 |  | 7,7-ジフルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(S)-2-メチル-4-オキシタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   |
| 141 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 142 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                                 |
| 143 |  | 6-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン                                  |
| 144 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                                |

10

20

30

40

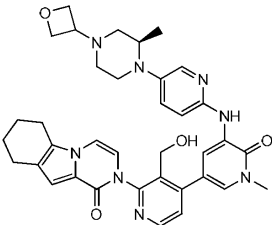
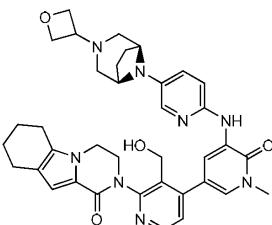
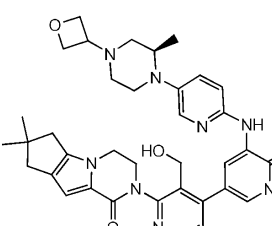
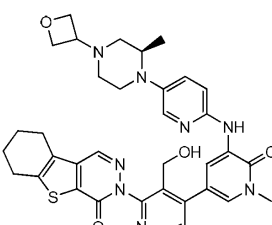
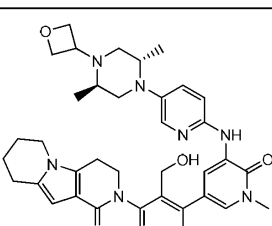
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145 |    | 6-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン |
| 146 |    | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                             |
| 147 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル]-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                        |
| 148 |   | 2-{3'-(3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル)-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン    |
| 149 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                  |
| 150 |  | 2-[4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |

10

20

30

40

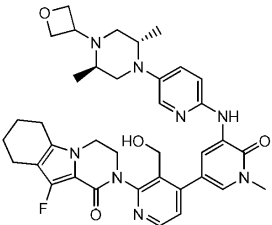
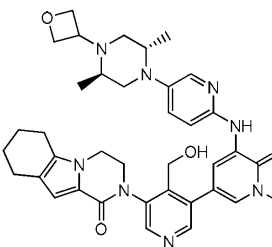
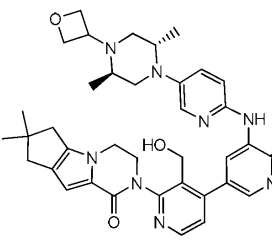
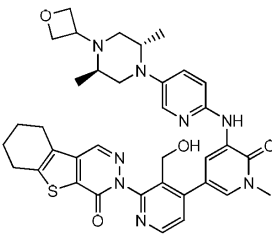
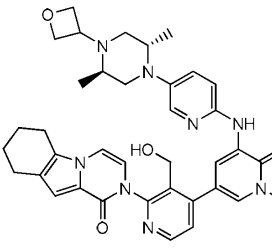
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 151 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                      |
| 152 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((1S,5R)-3-オキセタン-3-イル-3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   |
| 153 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 154 |   | 3-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン               |
| 155 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン             |

10

20

30

40

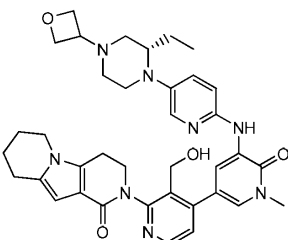
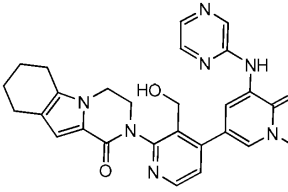
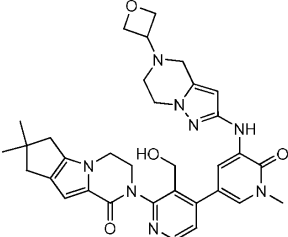
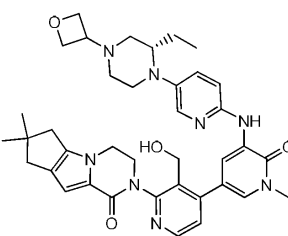
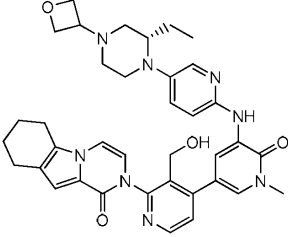
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン          |
| 157 |    | 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン              |
| 158 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 159 |  | 3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン               |
| 160 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                      |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |    | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                     |
| 162 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                                         |
| 163 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 164 |   | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン  |
| 165 |  | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                       |

10

20

30

40



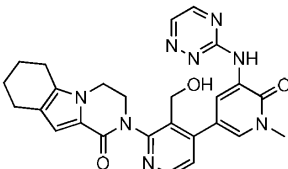
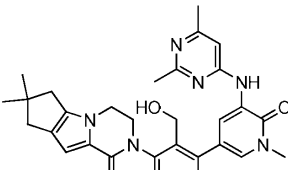
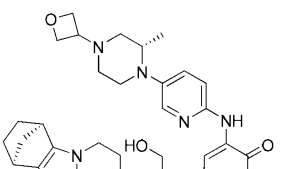
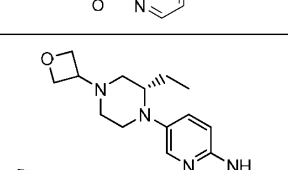
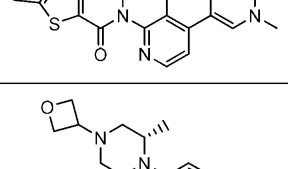
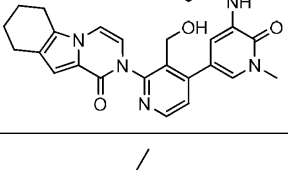
|     |  |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |  | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                             |
| 167 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタノピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                 |
| 168 |  | 2-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                                              |
| 169 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1-オン                                                          |
| 170 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタノピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                 |
| 171 |  | (1S,11R)-6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-({5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,8</sup> ]]テトラデカ-2(10),8-ジエン-7-オン |

10

20

30

40

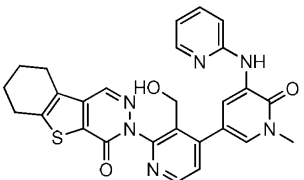
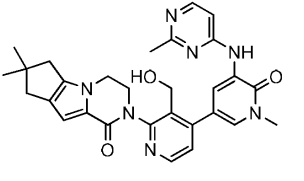
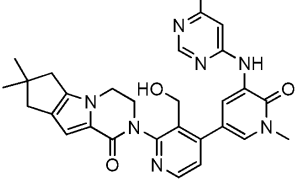
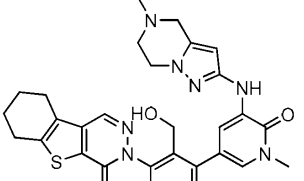
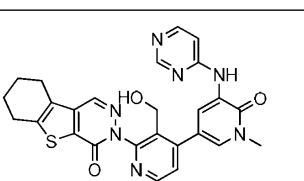
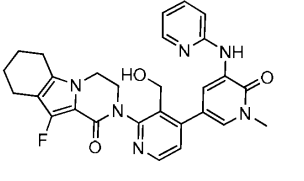
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 |    | 2-(4-(5-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                                                |
| 173 |    | 2-[5-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                                                                 |
| 174 |    | (1R,11S)-6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-({5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,8</sup> ]テトラデカ-2(10),8-ジエン-7-オン |
| 175 |    | 3-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                                   |
| 176 |  | (S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                     |
| 177 |  | 2-(4-(5-(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                        |

10

20

30

40

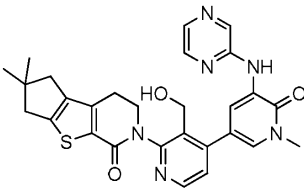
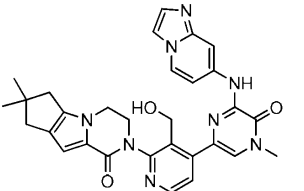
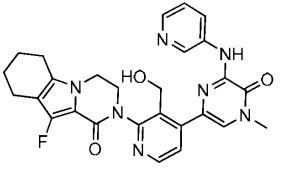
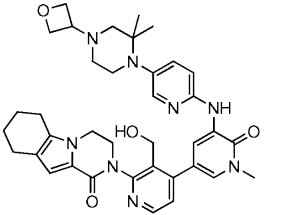
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 178 |    | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                 |
| 179 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(2-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン            |
| 180 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン            |
| 181 |   | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン |
| 182 |  | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                |
| 183 |  | 10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                        |

10

20

30

40

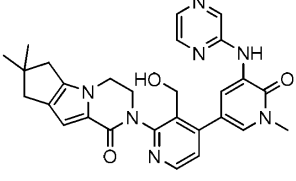
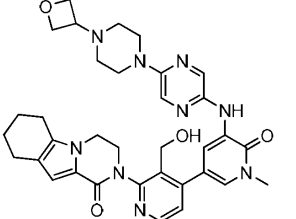
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 184 |    | 6-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン                           |
| 185 |    | 2-{3-ヒドロキシメチル-4-[6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン          |
| 186 |   | 10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                              |
| 187 |  | 2-(4-(5-(5-(2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン |

10

20

30

40

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 188 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                |
| 189 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン |

10

20

30

40

から選択される化合物。

【請求項 17】

以下の表：

| No. | 構造式 | IUPAC 名                                                                                                                                        |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 190 |     | 2-[4-[5-[[5-[2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   |
| 191 |     | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン |
| 192 |     | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-4-オン  |
| 193 |     | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリダジノ[4,5-b]インドリジン-1-オン   |
| 194 |     | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                        |
| 195 |     | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン             |

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                 |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 196 |  | 3-[4-[5-[(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン               |
| 197 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[4-メチル-6-[[6-(4-オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-3-ピリジル]アミノ]-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン           |
| 198 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(4-オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-4-オン               |
| 199 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン               |
| 200 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[1-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン |
| 201 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             |

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                                          |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 202 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-<br>[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-<br>a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピ<br>リジル]-2-ピリジル]-7,8,9,10-テトラヒド<br>ロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-4-オン                    |
| 203 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-<br>[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-<br>c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピ<br>リジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-<br>テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ<br>[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 204 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-<br>[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-<br>a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピ<br>リジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロ<br>ピリダジノ[4,5-b]インドリジン-1-オン                     |
| 205 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オ<br>キソ-5-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ<br>[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジ<br>ル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ<br>ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                         |
| 206 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-<br>[(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-<br>ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-<br>2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラ<br>ジノ[1,2-a]インドール-1-オン                            |
| 207 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-<br>[(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-<br>ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-<br>2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラ<br>ヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピ<br>ラジン-4-オン          |
| 208 |  | 2-[4-[5-[(5-エチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラ<br>ゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メ<br>チル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシ<br>メチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒ<br>ドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                   |

10

20

30

40



|     |  |                                                                                                                                                                    |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 |  | 2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                            |
| 210 |  | 2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-4-[1-メチル-5-[[5-(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド        |
| 211 |  | 2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-N-メチル-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド |
| 212 |  | 3-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              |
| 213 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                            |
| 214 |  | 3-[4-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 215 |  | 3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-3-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                      |

10

20

30

40

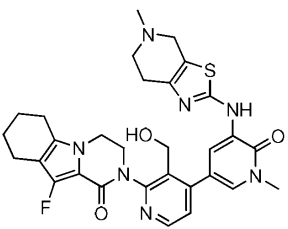
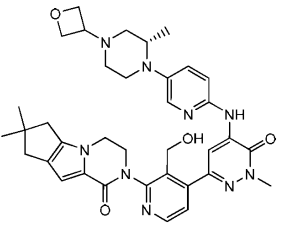
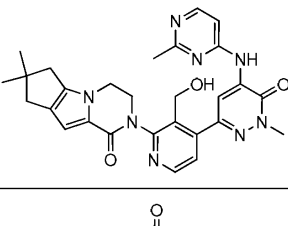
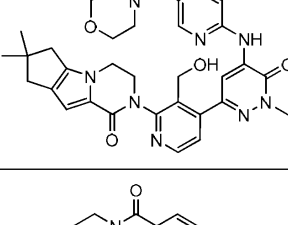
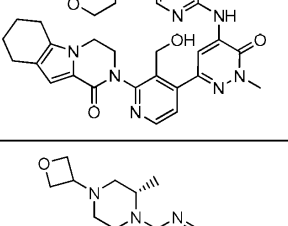
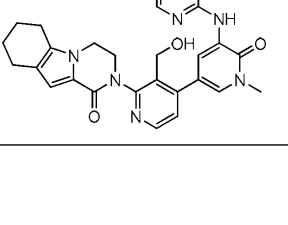
|     |  |                                                                                                                                                |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 216 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン         |
| 217 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                          |
| 218 |  | 3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン               |
| 219 |  | 3-[4-[6-(3-アミノアニリノ)-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          |
| 220 |  | 5-[2-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-3-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-2-オン |
| 221 |  | 3-[4-[5-[(6-アミノ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                     |
| 222 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                  |

10

20

30

40

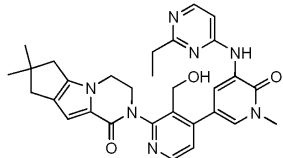
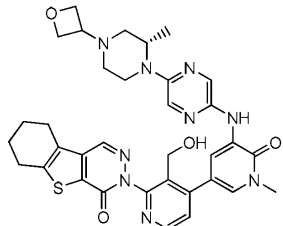
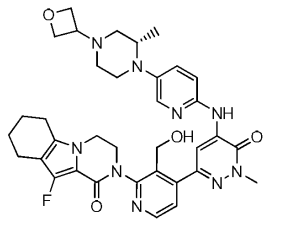
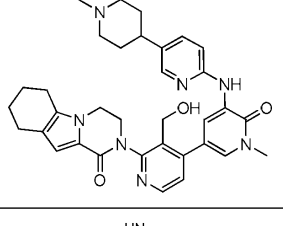
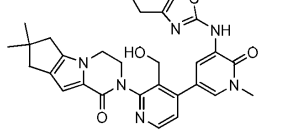
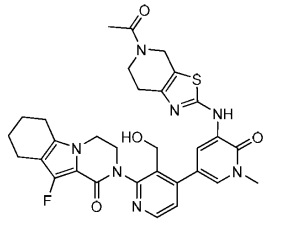
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 223 |    | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                |
| 224 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 225 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                |
| 226 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 227 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                     |
| 228 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                 |

10

20

30

40

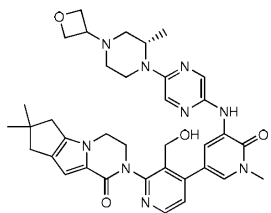
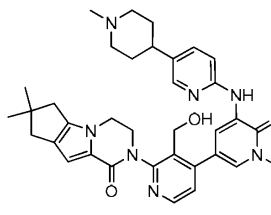
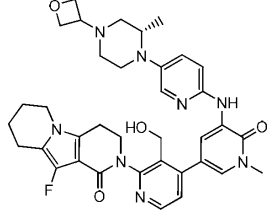
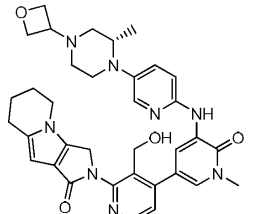
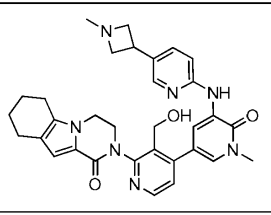
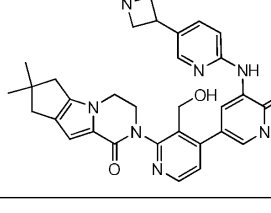
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 229 |    | 3-[4-[5-[(2-エチルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                              |
| 230 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェン[2,3-d]ピリダジン-4-オン           |
| 231 |    | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン |
| 232 |   | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                   |
| 233 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             |
| 234 |  | 2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン            |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 235 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 236 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                         |
| 237 |    | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン         |
| 238 |   | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]インドリジン-3-オン                 |
| 239 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                     |
| 240 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |

10

20

30

40

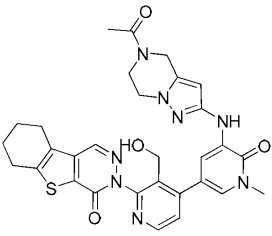
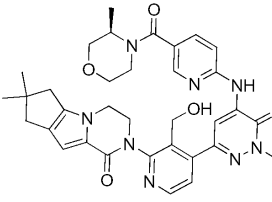
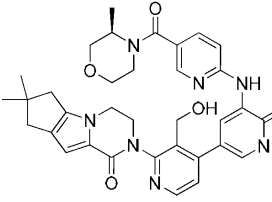
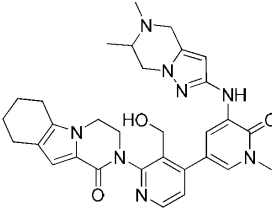
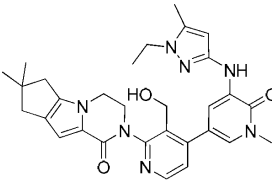
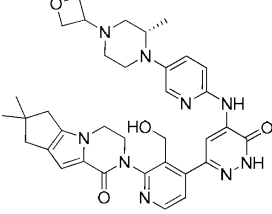
|     |  |                                                                                                                                                |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 241 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン |
| 242 |  | 2-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                             |
| 243 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]イミダゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン          |
| 244 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                     |
| 245 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン     |
| 246 |  | 2-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                                 |

10

20

30

40

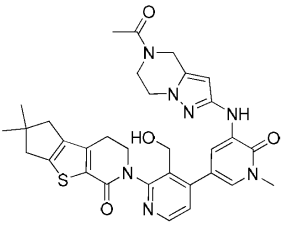
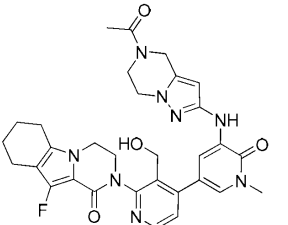
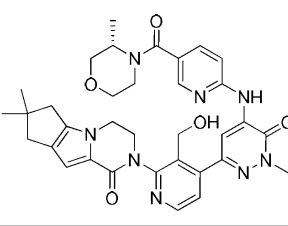
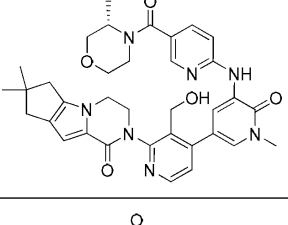
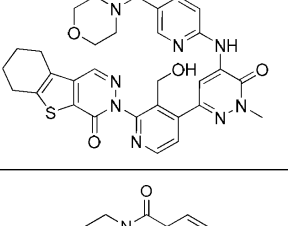
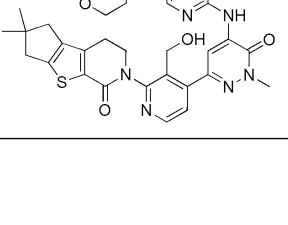
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 247 |    | 3-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェン[2,3-d]ピリダジン-4-オン                       |
| 248 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン          |
| 249 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              |
| 250 |   | 2-[4-[5-[(5,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                     |
| 252 |  | 3-[4-[5-[(1-エチル-5-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          |
| 253 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 254 |    | 3-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン |
| 255 |    | 2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン       |
| 256 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン  |
| 257 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン      |
| 258 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                          |
| 259 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン            |

10

20

30

40



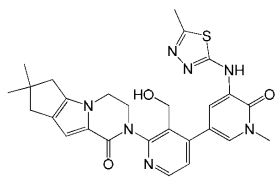
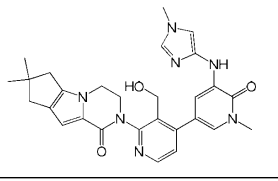
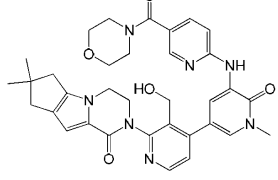
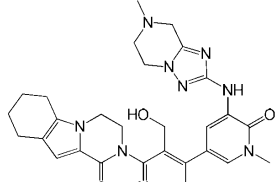
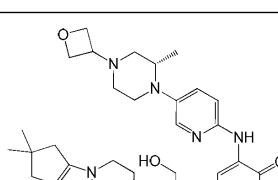
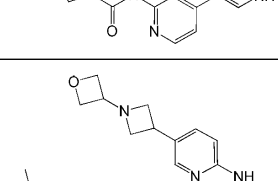
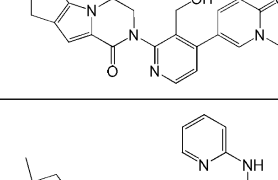
|     |  |                                                                                                                                                         |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 260 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 261 |  | 2-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                              |
| 262 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチルオキサゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          |
| 263 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                     |
| 264 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン           |
| 265 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[5-プロパノイル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 266 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキシタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 267 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 268 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                               |
| 269 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 270 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[7-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン               |
| 271 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ヒペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 272 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン            |
| 273 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(2-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                           |

10

20

30

40

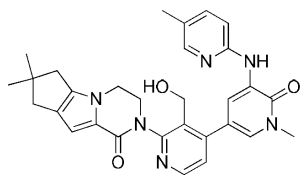
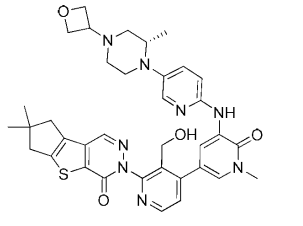
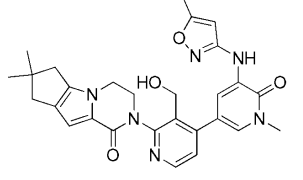
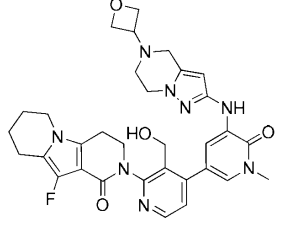
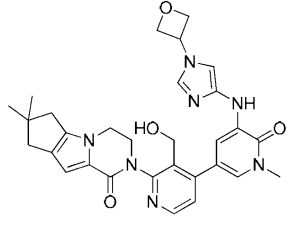
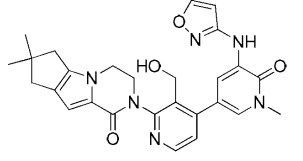
|     |  |                                                                                                                                                 |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 274 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                    |
| 275 |  | 3-[4-[5-[(5-フルオロ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                     |
| 276 |  | 6-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボニトリル               |
| 277 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                     |
| 278 |  | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピル-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                  |
| 279 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              |
| 280 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-(モルホリン-4-カルボニル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |

10

20

30

40

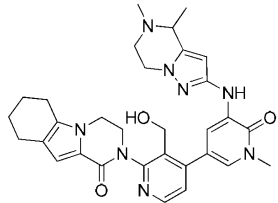
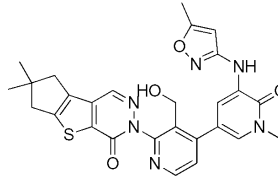
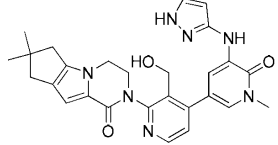
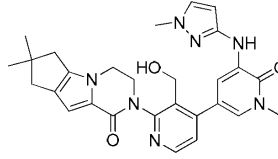
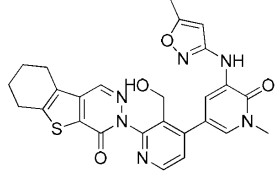
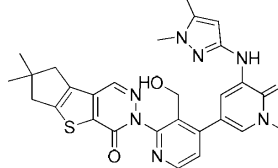
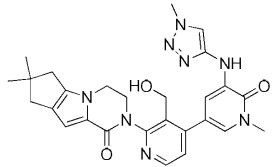
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 281 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                              |
| 282 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン |
| 283 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチルイソオキサゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                        |
| 284 |   | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン |
| 285 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-(オキセタン-3-イル)イミダゾール-4-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                 |
| 286 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                               |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 287 |    | 2-[4-[5-[(4,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン |
| 288 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン               |
| 289 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                |
| 290 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             |
| 291 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                        |
| 292 |  | 3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン               |
| 293 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン            |

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                              |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 294 |  | 3-[4-[5-[(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                        |
| 295 |  | 3-[4-[5-[(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                             |
| 296 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 297 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン     |
| 298 |  | 5-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]ピラジン-2-カルボニトリル                            |
| 299 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                            |

10

20

30

40

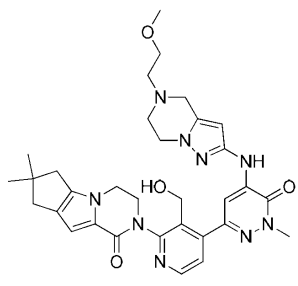
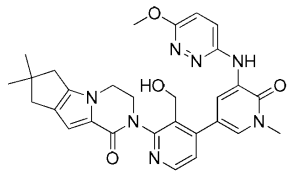
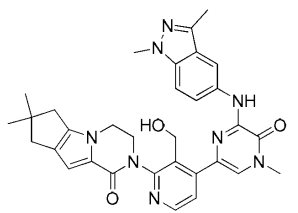
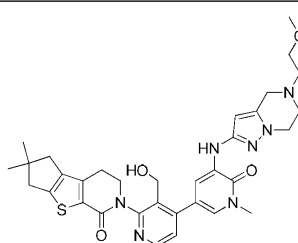
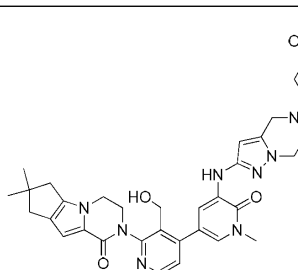
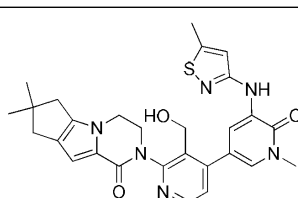
|     |  |                                                                                                                                                                                             |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 |  | (R)-2-(3'-(ヒドロキシメチル)-5-((5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 301 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                                       |
| 302 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-[[メチル(オキシetan-3-イル)アミノ]メチル]ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                 |
| 303 |  | (S)-2-(3'-(ヒドロキシメチル)-5-((5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 304 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン                                     |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 305 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 306 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                   |
| 307 |    | 3-[4-[6-[(1,3-ジメチルインダゾール-5-イル)アミノ]-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                             |
| 308 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン     |
| 309 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(3-メトキシプロピル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン    |
| 310 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチルイソチアゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                  |

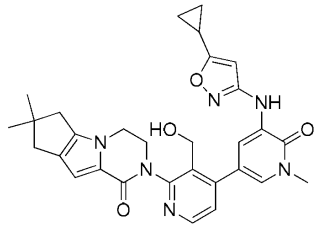
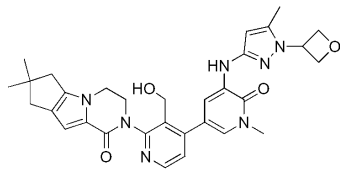
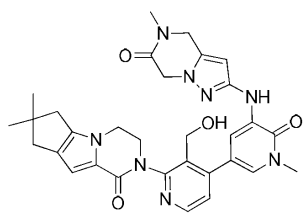
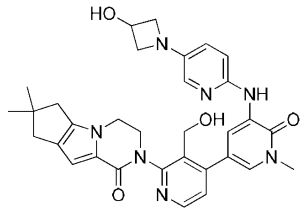
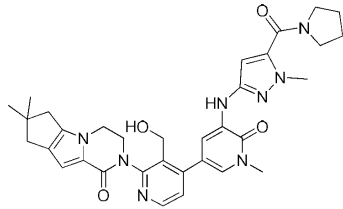
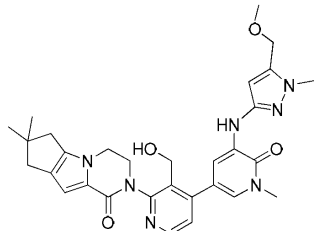
10

20

30

40



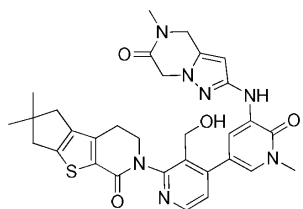
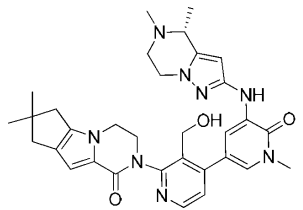
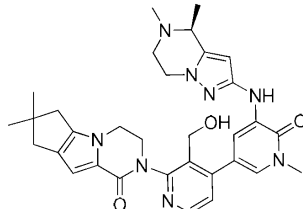
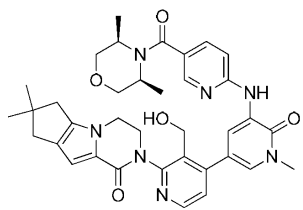
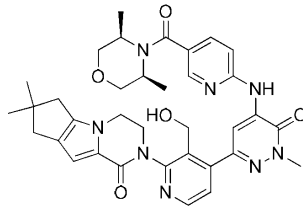
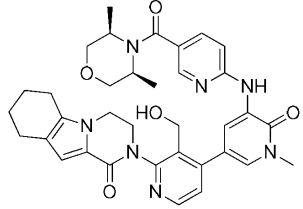
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 311 |    | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                   |
| 312 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン           |
| 313 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-6-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 314 |   | 3-[4-[5-[[5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             |
| 315 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-(ピロリジン-1-カルボニル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン        |
| 316 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 317 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン                           |
| 318 |    | (R)-2-(5-((4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 319 |    | (S)-2-(5-((4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン |
| 320 |   | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                           |
| 321 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 322 |  | 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                         |

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                                 |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 323 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       |
| 324 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン      |
| 325 |  | 3-[4-[5-[(1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                      |
| 326 |  | 3-[4-[5-[(2,3-ジメチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                      |
| 327 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1,2-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン |
| 328 |  | 3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン    |

10

20

30

40

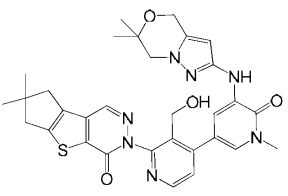
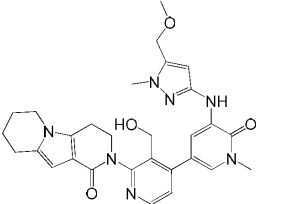
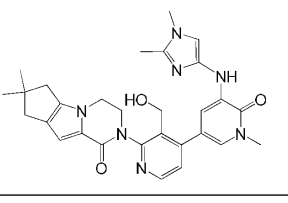
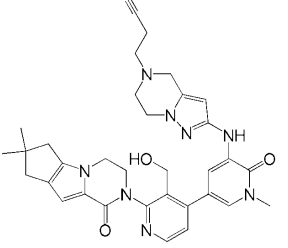
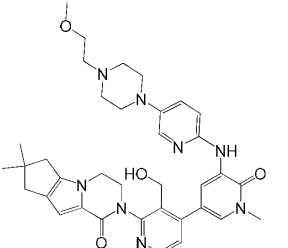
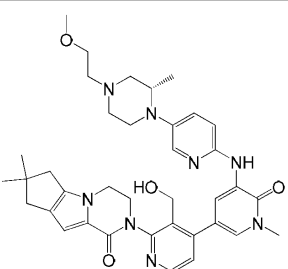
|     |  |                                                                                                                                                               |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 329 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-4-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン  |
| 330 |  | 3-[4-[5-[(6,6-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン |
| 331 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[4-メチル-6-[(3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ]-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                            |
| 332 |  | 3-[4-[5-[(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                        |
| 333 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン                                |
| 334 |  | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                    |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 335 |    | 3-[4-[5-[(6,6-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン             |
| 336 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(2-メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                                      |
| 337 |    | 3-[4-[5-[(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                |
| 338 |   | 3-[2-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル]プロパンニトリル |
| 339 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                 |
| 340 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-メトキシエチル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン     |

10

20

30

40

から選択される化合物。

#### 【請求項 18】

請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体、流動促進剤、希釈剤、又は賦形剤とからなる薬学的組成物。

#### 【請求項 19】

治療薬を更に含む、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

#### 【請求項 20】

請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容可能な担体とを組み合わせることを含む、薬学的組成物を作製する方法。

50

## 【請求項 2 1】

治療有効量の、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物を含む、免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼに起因する疾患又は障害を治療するための医薬。

## 【請求項 2 2】

疾患又は障害が免疫障害である、請求項 2 1 に記載の医薬。

## 【請求項 2 3】

免疫障害が関節リウマチである、請求項 2 2 に記載の医薬。

## 【請求項 2 4】

疾患又は障害が、全身性及び局所の炎症、関節炎、免疫抑制に関連する炎症、移植臓器拒絶反応、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、抗好中球細胞質抗体（ANCA）血管炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、乾癬である、請求項 2 1 に記載の医薬。

10

## 【請求項 2 5】

疾患又は障害が、乳癌、卵巣癌、頸癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌（stomach）、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞性癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌及び胆汁道癌、腎臓癌、膵臓障害、骨髄障害、リンパ腫、毛様細胞、口腔癌、鼻咽腔癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口腔癌（mouth）、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳及び中枢神経系の癌、ホジキン病、白血病、気管支癌、甲状腺癌、肝癌及び肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌（gastric）、神経膠腫／グリア芽細胞腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎盂癌、膀胱癌、子宮体癌、子宮頸癌、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、（CLL）、骨髄性白血病、口腔（oral cavity）及び咽頭の癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、並びに絨毛結腸腺腫から選択される癌である、請求項 2 1 に記載の医薬。

20

## 【請求項 2 6】

抗炎症薬、免疫調節薬、化学療法薬、アポトーシス促進薬、向神経因子、心血管疾患を治療する薬剤、肝疾患を治療する薬剤、抗ウイルス薬、血液障害を治療する薬剤、糖尿病を治療する薬剤、及び免疫不全障害を治療する薬剤から選択される追加の治療薬が更に投与される、請求項 2 1 に記載の医薬。

30

## 【請求項 2 7】

請求項 1 8 に記載の薬学的組成物を含む、ブルトン型チロシンキナーゼに起因する状態を治療するキット。

## 【請求項 2 8】

免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼに起因する疾患又は障害を治療する医薬として使用するための、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 9】

免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害を治療し、ブルトン型チロシンキナーゼを介して作用する医薬の製造における、請求項 1 8 に記載の薬学的組成物の使用。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願とのクロスリファレンス

米国特許法施行規則第 1. 53（b）条に従って出願された本非仮特許出願は、全内容が出典明示により援用される 2011 年 11 月 3 日出願の米国仮特許出願第 61／555393 号の米国特許法第 119 条（e）項に基づく優先権を主張する。

50

## 【0002】

本発明は、一般に、炎症、免疫疾患、及び癌を含めたブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）によってもたらされる障害を治療するための化合物、より具体的にはBtk活性を阻害する化合物に関する。本発明はまた、哺乳動物細胞又は関連する病理学的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療のために化合物を使用する方法にも関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

ヒト酵素の最大のファミリーであるプロテインキナーゼは、500をはるかに超えるタンパク質を包含する。ブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）はチロシンキナーゼのTecファミリーの一員であり、初期B細胞発生並びに成熟B細胞の活性化、シグナル伝達及び生存の調節因子である。

## 【0004】

B細胞受容体（BCR）を介したB細胞シグナル伝達により、広範な生物学的産出がもたらされ得、これらは次にB細胞の発達段階に依存する。BCRシグナルの大きさ及び継続時間は、正確に調節しなければいけない。異常なBCRを介したシグナル伝達は、調節不全なB細胞の活性化及び／又は病原性自己抗体の生成を引き起こす恐れがあり、これは多発性自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患につながる。ヒトにおけるBtkの突然変異は、X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）を招く。この疾患は、B細胞の成熟障害、免疫グロブリン産生の低減、T細胞非依存性免疫応答の障害及びBCR刺激直後の持続的カルシウムサインの著しい減衰を伴う。アレルギー性障害及び／又は自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患におけるBtkの役割に関する証拠が、Btk欠損マウスモデルにおいて立証されている。例えば、全身性エリテマトーデス（SLE）の標準前臨床マウスモデルにおいて、Btk欠損は疾患の進行の著明改善を生じることが示されている。その上、Btk欠損マウスはまた、コラーゲン誘導関節炎の発症に対しても抵抗性であり得、ブドウ球菌誘導関節炎になりにくい可能性がある。大規模な証拠により、自己免疫及び／又は炎症性疾患の病因におけるB細胞及び体液性免疫機構の役割が裏付けられている。B細胞を枯渇させるために開発されたタンパク質ベースの治療薬（リツキシサンなど）は、いくつかの自己免疫及び／又は炎症性疾患の治療へのアプローチを表す。B細胞活性化におけるBtkの役割から、Btkの阻害剤は、B細胞介在病原性活性（自己抗体産生など）の阻害剤として有用である可能性がある。Btkはまた、破骨細胞、肥満細胞及び単球においても発現し、これらの細胞の機能にとって重要であることが示されている。例えば、マウスにおけるBtk欠損は、IgE介在肥満細胞活性化障害（TNF- $\alpha$ 及び他の炎症性サイトカイン放出の著明な減少）を伴い、ヒトのBtk欠損は、活性化単球によるTNF- $\alpha$ 産生の大幅減少を伴う。

## 【0005】

よって、Btk活性の阻害は、アレルギー性障害及び／又は自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患、例えばSLE、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、及び喘息などの治療のために有用であり得る（Di Paoloら(2011)Nature Chem. Biol. 7(1):41-50; Liuら (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163）。加えて、Btkはアポトーシスにおいても役割を果たすことが報告されている；従って、Btk活性の阻害は、癌、並びにB細胞リンパ腫、白血病及び他の血液悪性腫瘍の治療のために有用であり得る。更に、破骨細胞機能におけるBtkの機能を考慮すると、Btk活性の阻害は骨粗しょう症などの骨障害の治療に有用であり得る。特定のBtk阻害剤が報告されている（Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849; 米国特許第7884108号、国際公開第2010/056875号; 米国特許第7405295号; 米国特許第7393848号; 国際公開第2006/053121号; 米国特許第7947835号; 米国特許出願第2008/0139557号; 米国特許第7838523号; 米国特許出願第2008/0125417号; 米国特許出願第2011/0118233号; 2011年8月31日出願の国際特許

10

20

30

40

50

出願第 P C T / U S 2 0 1 1 / 0 5 0 0 3 4 号「PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF」；2011年8月31日出願の国際特許出願第 P C T / U S 2 0 1 1 / 0 5 0 0 1 3 号「PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF」；2011年5月6日出願の米国特許出願第 1 3 / 1 0 2 7 2 0 号「PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE」）。

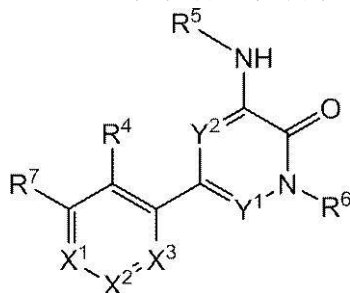
# 【発明の概要】

## 【0006】

本発明は、一般に、式 I の、ブルトン型チロシンキナーゼ（B t k）調節活性を有するヘテロアリアルピリドン及びアザーピリドン化合物に関する。

## 【0007】

式 I の化合物は、以下の構造式：



I

を有し、その立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を含む。様々な置換基を本明細書中で以下に定義する。

## 【0008】

本発明の一態様は、式 I 化合物及び薬学的に許容可能な担体、流動促進剤、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる薬学的組成物である。薬学的組成物は更に第二の治療剤を含んでもよい。

## 【0009】

本発明の別の態様は、式 I 化合物を薬学的に許容可能な担体と組み合わせることを含む、薬学的組成物を作製する方法である。

## 【0010】

本発明は、治療有効量の式 I 化合物を、免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患又は障害を有する患者に投与することを含む、疾患又は障害を治療する方法を含む。

## 【0011】

本発明は、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される症状を治療するためのキットであって、a) 式 I 化合物を含む第一の薬学的組成物、及び b) 使用のための指示書を含むキットを含む。

## 【0012】

本発明は、医薬として使用し、また免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、ブルトン型チロシンキナーゼによって媒介される疾患又は障害を治療するのに使用するための、式 I 化合物を含む。

## 【0013】

本発明は、免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害を治療するための、ブルトン型チロシンキナーゼを介在する医薬の製造における式 I 化合物の使用を含む。

## 【0014】

本発明は、式 I 化合物を作製する方法を含む。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0015】



【図1】2, 2, 2-トリクロロ-1-(4, 5, 6, 7, -テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)エタノン101aを出発物質とする、2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン101の調製を示す図である。

【図2】1-メチル-3-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン102aを出発物質とする、2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン102の調製を示す図である。

10

【図3】2-ブromo-4-クロロニコチンアルデヒド103aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン103の調製を示す図である。

【図4】4-ブromo-2-クロロニコチンアルデヒド104aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-4-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン104の調製を示す図である。

20

【図5】N-メトキシ-N-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド105aを出発物質とする、4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル}ピリジン105の調製を示す図である。

【図6】3, 3-ジメチルシクロペンタノン106aを出発物質とする、4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6]ドデカ-1(8), 2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド106の調製を示す図である。

30

【図7】(E)-エチル3-(2-クロロ-4, 4-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)アクリレート107aを出発物質とする、10-[4-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6]ドデカ-2(6), 7-ジエン-9-オン107の調製を示す図である。

40

【図8】4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド108aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6]ドデカ-2(6), 7-ジエン-9-オン108の調製を示す図である。

【図9】4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6]ドデカ-1(8), 2(6)-ジエン-10-イル}ピ

50

リジン-3-カルバルデヒド109aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジェン-9-オン109の調製を示す図である。

【図10】1-メチル-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン110aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン110の調製を示す図である。

10

【図11】(6-アミノピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン111aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン111の調製を示す図である。

【図12】メチル5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート112aを出発物質とする、2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン112の調製を示す図である。

20

【図13】(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール113aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン113の調製を示す図である。

30

【図14】(R)-5-ブromo-3-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-1-メチルピラジン-2(1H)-オン114aを出発物質とする、(R)-2-(4-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン114の調製を示す図である。

【図15】5-ブromo-1-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン115aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン115の調製を示す図である。

40

【図16】3-ブromo-5-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド116aを出発物質とする、4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン116の調製を示す図である。

50

【図17】5-(メチルチオ)-2-ニトロピリジン117aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン117の調製を示す図である。

【図18】tert-ブチル5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート118aを出発物質とする、2-(4-(5-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン118の調製を示す図である。

10

【図19】(S)-(4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート119aを出発物質とする、(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン119の調製を示す図である。

20

【図20】5-ブromo-3-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン120aを出発物質とする、2-(4-(5-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン120の調製を示す図である。

【図21】4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド121aを出発物質とする、2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン121の調製を示す図である。

30

【図22】(2R,5S)-tert-ブチル2,5-ジメチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート122aを出発物質とする、2-(4-(5-(5-(2S,5R)-2,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン122の調製を示す図である。

40

【図23】(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン123aを出発物質とする、2-(4-(5-(5-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン123の調製を示す図である。

【図24】4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン

50

ー 3-カルバルデヒド 1 2 4 a を出発物質とする、3-ヒドロキシメチル-4-[1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン 1 2 4 の調製を示す図である。

【図 2 5】1 H-ピロール-2-カルボン酸エチルを出発物質とする、1 4 0 の調製に有用な、7, 7-ジフルオロ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2 H)-オンの調製を示す図である。

【図 2 6】3-ニトロ-1 H-ピラゾールを出発物質とする、2 6 6 の調製に有用な、5-(オキセタン-3-イル)-1 H-ピラゾール-3-アミンの調製を示す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 6】

その例が添付の構造及び式で示される本発明の所定の実施態様が以下に詳細に参照される。本発明は、列挙された実施態様に関連して記載されるが、これら実施態様に限定することを意図するものではないことは理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲内に含まれ得るあらゆる代替物、改変物、及び均等物を包含するものである。当業者であれば、本発明の実施に使用され得、ここに記載されたものと類似か均等である多くの方法及び材料を認識できるであろう。本発明は、記載された方法及び材料には決して限定されない。援用される文献、特許、及び類似の資料のうちの一又は複数が、限定しないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含む本願と異なるか又は矛盾する場合は、本願が優先する。特段の定義がなされない限り、ここで使用される技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって理解されるものと同じ意味を有する。ここに記載のものと類似するか又は同等である方法や材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。ここで言及した刊行物、特許出願、特許、及び他の文献の全てが、その全体が出典明示によりここに援用される。別段の記載がない限り、本出願において使用される命名法は、I U P A C 系統的命名法に基づく。

20

【0 0 1 7】

定義

置換基の数を示す場合、「一又は複数」なる用語は、一置換から最も多い可能な置換数までの範囲、つまり、水素 1 個から全水素の置換基による置換までを指す。「置換基」なる用語は親分子上の水素原子と置き換えられる原子又は原子群を示す。「置換された」なる用語は、特定の基が一又は複数の置換基を有していることを意味する。任意の基が複数の置換基を有している場合があり、様々な可能な置換基が提供される場合、置換基は独立して選択され、同じである必要はない。「非置換の」なる用語は、特定された基が置換基を有していないことを意味する。「置換されていてよい」なる用語は、特定された基が非置換であるか、又は可能な置換基の群から独立して選択される一又は複数の置換基で置換されていることを意味する。置換基の数を示す場合、「一又は複数」なる用語は、一置換から最も多い可能な置換数までの範囲、つまり、水素 1 個から全水素の置換基による置換までを指す。

30

40

【0 0 1 8】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1 個から 1 2 個の炭素原子(C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>)の飽和、直鎖又は分枝鎖の 1 個の炭化水素基を指し、アルキル基は、任意選択により下記の一又は複数の置換基で独立に置換されてもよい。別の一実施態様において、アルキル基は、1 個から 8 個の炭素原子(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>)、又は 1 個から 6 個の炭素原子(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)である。アルキル基の例には、これらに限定されないが、メチル(Me、-CH<sub>3</sub>)、エチル(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-ブチル(s-B

50

u、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、1-ヘプチル、1-オクチルなどが挙げられる。

10

## 【0019】

本明細書で使用する「アルキレン」という用語は、1個から12個の炭素原子（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ）の飽和、直鎖又は分枝鎖の2価の炭化水素基を指し、アルキレン基は、任意選択により下記の一又は複数の置換基で独立に置換されてもよい。別の一実施態様において、アルキレン基は、1個から8個の炭素原子（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ）、又は1個から6個の炭素原子（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）である。アルキレン基の例には、これらに限定されないが、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）などが挙げられる。

20

## 【0020】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 $\text{sp}^2$ 二重結合を有する2個から8個の炭素原子（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ）の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素基を指し、アルケニル基は任意選択により本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されていてもよく、「cis」及び「trans」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例として、これらに限定されないが、エチレニル（ethylenyl）又はビニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）などが挙げられる。

30

## 【0021】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 $\text{sp}^2$ 二重結合を有する2個から8個の炭素原子（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ）の直鎖又は分枝鎖の2価の炭化水素基を指し、アルケニレン基は任意選択により本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されていてもよく、「cis」及び「trans」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例として、これらに限定されないが、エチレニレン（ethylenylene）又はビニレン（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）、アリル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ）などが挙げられる。

40

## 【0022】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 $\text{sp}$ 三重結合を有する2個から8個の炭素原子（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ）の直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素基を指し、アルキニル基は任意選択により本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。例として、これらに限定されないが、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）プロピニル（プロパルギル、 $-\text{CH}_2\equiv\text{CH}$ ）などが挙げられる。

## 【0023】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 $\text{sp}$ 三重結合を有する2個から8個の炭素原子（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ）の直鎖又は分枝鎖の2価の炭化水素基を指し、アルキニレン基は任意選択により本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されていてもよい。例として、これらに限定されないが、エチニレン（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）

50

C≡C-) プロピニレン (プロパルギレン、-CH<sub>2</sub>C≡C-) などが挙げられる。

#### 【0024】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」の用語は、炭素原子3~12個(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)の単環、又は炭素原子7~12個の二環を有する、1価の非芳香族の、飽和又は部分的に不飽和の環を指す。7~12個の原子を持つ二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4, 5]、「5, 5」、「5, 6」又は「6, 6」系として配列されてよく、9個又は10個の環原子を持つ二環式炭素環は、ビシクロ「5, 6」もしくは「6, 6」系として、又はビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン及びビシクロ[3. 2. 2]ノナンなどの架橋系として配列されてよい。スピロ部分も、この定義の範囲内に含まれる。単環式炭素環の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられる。カルボシクリル基は、任意選択により、本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されている。

10

#### 【0025】

「アリール」は、母体芳香族環系(parent aromatic ring system)の単一炭素原子から1個の水素原子を除くことによって得られる6~20個の炭素原子(C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>)の1価の芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリール基は、例示的構造において「Ar」で表される。アリールは、飽和、部分的に不飽和の環、又は芳香族炭素環式環と融合する芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリール基には、これらに限定されないが、ベンゼン(フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル、インデニル、インダニル、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなどに由来する基が挙げられる。アリール基は、任意選択により、本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されている。

20

#### 【0026】

「アリーレン」は、母体芳香族環系の2個の炭素原子から2個の水素原子を除くことによって得られる6~20個の炭素原子(C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>)の2価の芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリーレン基は、例示的構造において「Ar」で表される。アリーレンは、飽和、部分的に不飽和の環、又は芳香族炭素環式環と融合する芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリーレン基には、これらに限定されないが、ベンゼン(フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニレン、インデニレン、インダニレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなどに由来する基が挙げられる。アリーレン基は、任意選択により、本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されている。

30

#### 【0027】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式環」の用語は、本明細書中で区別なく使われ、3個から約20個の環原子の飽和又は部分的に不飽和(すなわち環中に1つもしくは複数の二重及び/又は三重結合を有する)の炭素環式基であって、少なくとも1個の環原子が窒素、酸素、リン、及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCであり、一又は複数の環原子が任意選択により下記の一又は複数の置換基で独立に置換されている炭素環式基を指す。複素環は、3~7個の環員を有する単環(2~6個の炭素原子及びN、O、P及びSから選択される1~4個のヘテロ原子)又は7~10個の環員を有する二環(4~9個の炭素原子及びN、O、P及びSから選択される1~6個のヘテロ原子)、例えばビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、もしくは[6, 6]の各系でもよい。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特に、第13巻、第14巻

40

50

、第16巻、第19巻、及び第28巻；及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載されている。「ヘテロシクリル」はまた、複素環式基が飽和、部分的に不飽和の環、又は芳香族炭素環式もしくは複素環式の環と融合する基も含む。複素環式環の例には、これらに限定されないが、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル、[1, 4] ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、アザビシクロ [2. 2. 2] ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル及びN-ピリジル尿素が挙げられる。スピロ部分もこの定義の範囲内に含まれる。2個の環原子がオキソ (=O) 部分と置換されている複素環基の例は、ピリミジノニル及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルである。本明細書の複素環基は、任意選択により、本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されている。

10

20

#### 【0028】

「ヘテロアリール」という用語は、5、6又は7員環の1価の芳香族基を指し、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される一又は複数のヘテロ原子を含有する、5～20個の原子の縮合環系（そのうち少なくとも1個は芳香族である）を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル（例えば、2-ヒドロキシピリジニルなど）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル（例えば、4-ヒドロキシピリミジニルなど）、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、任意選択により、本明細書に記載の一又は複数の置換基で独立に置換されている。

30

#### 【0029】

複素環基又はヘテロアリール基は、可能な場合、炭素結合（炭素連結）していても、窒素結合（窒素連結）していてもよい。例として、限定しないが、炭素結合した複素環又はヘテロアリールは、ピリジンの2、3、4、5もしくは6位、ピリダジンの3、4、5もしくは6位、ピリミジンの2、4、5もしくは6位、ピラジンの2、3、5もしくは6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4もしくは5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4もしくは5位、イソキサゾール、ピラゾール又はイソチアゾールの3、4もしくは5位、アジリジンの2もしくは3位、アゼチジンの2、3もしくは4位、キノリンの2、3、4、5、6、7もしくは8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7もしくは8位で結合する。

40

#### 【0030】

例として、限定しないが、窒素結合した複素環又はヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダ

50

ゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラズリン、2-ピラズリン、3-ピラズリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール、もしくはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾールの9位、又はβ-カルボリンで結合する。

#### 【0031】

「治療する」及び「治療」という用語は、目的が関節炎又は癌の発症又は広がりなどの望ましくない生理学的変化又は障害を緩徐化する（軽減する）ことである、治療的処置を指す。本発明の目的のために、有益な又は所望の臨床結果は、検出可能であるか否かに関わらず、症状の緩和、疾患の程度の軽減、疾患の状態の安定化（すなわち悪化しないこと）、疾患進行の遅延又は緩徐化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的又は完全な）を含むが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存期間と比較して生存期間を延長することも意味し得る。治療を必要とするものは、状態又は障害を有するものを含む。

10

#### 【0032】

「治療有効量」という語句は、(i) 特定の疾患、状態もしくは障害を治療する、(ii) 特定の疾患、状態もしくは障害の1つもしくは複数の症状を減弱させる、改善するもしくは取り除く、又は(iii) 本明細書で述べる特定の疾患、状態もしくは障害の1つもしくは複数の症状の発症を予防するもしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬剤の治療有効量は、癌細胞の数を減少させ得る；腫瘍のサイズを低減し得る；周辺器官への癌細胞の浸潤を阻害し得る（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ得る）；腫瘍の転移を阻害し得る（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ得る）；腫瘍増殖をある程度阻害し得る；及び／又は癌に関連する症状の一又は複数がある程度軽減し得る。薬剤が増殖を防止し得る及び／又は既存の癌細胞を死滅させ得るという点で、治療有効量は細胞増殖抑制性及び／又は細胞傷害性であり得る。癌療法に関して、効果は、例えば無増悪期間（TTP）を評価する及び／又は奏効率（RR）を決定することによって測定できる。

20

#### 【0033】

本明細書で使用される「炎症性障害」は、過度の又は調節されない炎症応答が過度の炎症症状、宿主の組織損傷又は組織機能の低下をもたらす任意の疾患、障害又は症候群を意味し得る。「炎症性障害」はまた白血球の流入及び／又は好中球の化学走性によって媒介される病的状態を指す。

30

#### 【0034】

本明細書で使用される「炎症」は、損傷を与える物質と損傷された組織の双方を破壊する、希釈する又は壁で囲む（隔離する）ように働く、組織の損傷又は破壊によって誘発される局在化された保護反応を指す。炎症は白血球の流入及び／又は好中球の化学走性と顕著に関連する。炎症は、病原性生物及びウイルスによる感染から、並びに心筋梗塞又は脳卒中後の外傷又は再灌流、外来性抗原に対する免疫応答及び自己免疫応答などの非感染手段から生じ得る。従って、式Iの化合物で治療可能な炎症性障害は、特異的防御系の反応並びに非特異的防御系の反応に関連する障害を包含する。

#### 【0035】

「特異的防御系」は、特異的抗原の存在に対して反応する免疫系の成分を指す。特異的防御系の反応から生じる炎症の例には、外来性抗原に対する古典的応答、自己免疫疾患、及びT細胞によって媒介される遅発型過敏症反応が含まれる。慢性炎症性疾患、固形移植組織及び器官、例えば腎臓及び骨髄移植の拒絶反応、並びに移植片対宿主病（GVHD）は、特異的防御系の炎症反応の更なる例である。

40

#### 【0036】

本明細書で使用される「非特異的防御系」という用語は、免疫記憶の能力がない白血球（例えば顆粒球及びマクロファージ）によって媒介される炎症性障害を指す。少なくとも部分的には、非特異的防御系の反応から生じる炎症の例には、成人（急性）呼吸窮迫症候群（ARDS）又は多発性器官傷害症候群；再灌流傷害；急性糸球体腎炎；反応性関節炎

50



；急性炎症成分による皮膚病；急性化膿性髄膜炎又は脳卒中などの他の中枢神経系炎症性障害；熱傷；炎症性腸疾患；顆粒球輸血関連症候群；及びサイトカイン誘発毒性などの状態に関連する炎症が含まれる。

#### 【0037】

本明細書で使用される「自己免疫疾患」は、組織傷害が、身体自体の構成成分への体液性又は細胞媒介性応答に関連する、任意の群の障害を指す。

#### 【0038】

本明細書で使用される「アレルギー疾患」は、アレルギーから生じる任意の症状、組織損傷又は組織機能の低下を指す。本明細書で使用される「関節炎疾患」は、様々な病因に起因する関節の炎症性病変を特徴とする任意の疾患を指す。本明細書で使用される「皮膚炎」は、様々な病因に起因する皮膚の炎症を特徴とする皮膚疾患の大きなファミリーのいずれかを指す。本明細書で使用される「移植片拒絶反応」は、移植された組織及び周囲の組織の機能低下、痛み、腫脹、白血球増加及び血小板減少を特徴とする、器官又は細胞（例えば骨髄）などの移植された組織に対する任意の免疫反応を指す。本発明の治療方法は、炎症細胞活性化に関連する障害の治療のための方法を含む。

#### 【0039】

「炎症性細胞活性化」は、増殖性細胞応答の刺激（サイトカイン、抗原もしくは自己抗体を含むがこれらに限定されない）による誘導、可溶性メディエータ（サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイドもしくは血管作用性アミンを含むがこれらに限定されない）の産生、又は炎症細胞（単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（すなわち好中球、好塩基球及び好酸球などの多形核白血球）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞及び内皮細胞を含むがこれらに限定されない）における新しい又は増加した数のメディエータ（主要組織適合抗原又は細胞接着分子を含むがこれらに限定されない）の細胞表面発現を指す。これらの細胞におけるこれらの表現型の1つ又は組合せの活性化が炎症性障害の開始、永続化又は増悪に寄与し得ることは当業者に認識される。

#### 【0040】

「NSAID」という用語は、「非ステロイド性抗炎症薬」の頭字語であり、鎮痛、解熱（上昇した体温を低下させ、意識を障害することなく痛みを軽減する）及び、高用量では、抗炎症作用（炎症を低減する）を有する治療薬である。「非ステロイド性」という用語は、これらの薬剤を、（広範囲の作用の中でも特に）類似のエイコサノイド抑制性抗炎症作用を有するステロイドから区別するために使用される。鎮痛薬として、NSAIDは、それらが非麻薬性であるという点で独特である。NSAIDはアスピリン、イブプロフェン及びナプロキセンを含む。NSAIDは、通常、疼痛及び炎症が存在する急性又は慢性状態の治療に適応される。NSAIDは、一般に以下の状態の対症的軽減に適応される：関節リウマチ、変形性関節症、炎症性関節症（例えば強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛及び片頭痛、術後疼痛、炎症及び組織損傷による軽度から中等度の疼痛、発熱、腸閉塞及び腎疝痛。大部分のNSAIDは酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤として作用し、シクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）及びシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）イソ酵素の両方を阻害する。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸（それ自体はホスホリパーゼA<sub>2</sub>によって細胞リン脂質二重層から誘導される）からのプロスタグランジン及びトロンボキサンの形成を触媒する。プロスタグランジンは、（数ある中でも特に）炎症過程におけるメッセンジャー分子として作用する。COX-2阻害剤には、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ及びバルデコキシブが含まれる。

#### 【0041】

「癌」という用語は、典型的には調節されない細胞増殖を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指す又は表現する。「腫瘍」は、一又は複数の癌性細胞を含む。癌の例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ系悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。このような癌のより具体的な例には、扁平上皮癌（例えば、上

10

20

30

40

50

皮の扁平上皮癌)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含めた肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌を含めた胃癌(gastric cancer)又は胃癌(stomach cancer)、膵臓癌、グリア芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌又は腎癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、並びに頭頸部癌が挙げられる。

#### 【0042】

「血液悪性腫瘍(Hematological malignancies)」(英国の綴りは「Haematological」malignancies)は、血液、骨髄及びリンパ節に影響を及ぼす癌の種類である。これら3つは免疫系を介して密接に関連しているので、3つのうちの1つに影響を及ぼす疾患はしばしばその他にも影響する:リンパ腫はリンパ節の疾患であるが、しばしば骨髄に広がり、血液に影響を及ぼす。血液悪性腫瘍は悪性新生物(「癌」)であり、一般に血液学及び/又は腫瘍学の専門家によって治療される。一部の施設では「血液学/腫瘍学」は内科の1つの下位専門領域であるが、また別の施設ではそれらは別々の部門とみなされる(外科腫瘍医及び放射線腫瘍医も存在する)。必ずしも全ての血液障害が悪性(「癌性」)であるわけではない;これらの他の血液状態も血液専門医によって管理され得る。血液悪性腫瘍は2つの主要な血液細胞系統:骨髄細胞株及びリンパ系細胞株のいずれかに由来し得る。骨髄細胞株は通常、顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ及びマスト細胞を産生し、リンパ系細胞株はB、T、NK及び形質細胞を産生する。リンパ腫、リンパ性白血病及び骨髄腫はリンパ球系に由来し、一方急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群並びに骨髄増殖性疾患は骨髄系を起源とする。白血病には、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性単球性白血病(AMOL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)が含まれる。リンパ腫には、ホジキンリンパ腫(4つ全てのサブタイプ)及び非ホジキンリンパ腫(全てのサブタイプ)が含まれる。

#### 【0043】

「化学療法剤」は、作用機序に関わらず、癌の治療において有用な化合物である。化学療法剤のクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗物質、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞毒性/抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤、及びキナーゼ阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。化学療法剤は、「標的療法」及び従来の化学療法において使用される化合物を含む。化学療法剤の例には、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)、Sanofi-Aventis)、5-FU(フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS番号51-21-8)、ゲムシタピン(GEMZAR(登録商標)、Lilly)、PD-0325901(CAS番号391210-10-9、Pfizer)、シスプラチン(シス-ジアミン、ジクロロ白金(II)、CAS番号15663-27-1)、カルボプラチン(CAS番号41575-94-4)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、Genentech)、テモゾロミド(4-メチル-5-オキソ-2, 3, 4, 6, 8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナ-2, 7, 9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS番号85622-93-1、TEMODAR(登録商標)、TEMODAL(登録商標)、Schering Plough)、タモキシフェン((Z)-2-[4-(1, 2-ジフェニルブト-1-エニル)フェノキシ]-N, N-ジメチルエタンアミン、NOLVADEX(登録商標)、ISTUBAL(登録商標)、VALODEX(登録商標))、ドキシソルピシン(ADRIAMYCIN(登録商標))、Akti-1/2、HPPD、及びラパマイシンが含まれる。

#### 【0044】

化学療法剤の更なる例には、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標)、Sanofi)、ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標)、Millennium Ph

10

20

30

40

50

arm. )、スーテント (SUNITINIB (登録商標)、SU11248、Pfizer)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Novartis)、XL-518 (Mek阻害剤、Exelixis、国際公開第2007/044515号)、ARRY-886 (Mek阻害剤、AZD6244、Array BioPharma、AstraZeneca)、SF-1126 (PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K阻害剤、Novartis)、XL-147 (PI3K阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK222584 (Novartis)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、GlaxoSmithKline)、ロナファルニブ (SARASAR (商標)、SCH 66336、Schering Plough)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、BAY43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)、CPT-11、Pfizer)、チピファルニブ (ZARNESTRA (商標)、Johnson & Johnson)、ABRAXANE (商標) (Cremophor 不含)、パクリタキセルのアルブミン操作されたナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill)、バンデタニブ (rINN、ZD6474、ZACTIMA (登録商標)、AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、カンホスファミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEOSAR (登録商標)) ; スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン; アジリジン、例えばベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、ウレドパ; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン; アセトゲニン (特にブラタシン及びブラタシノン) ; カンプトテシン (合成類似体、トポテカンを含む) ; ブリオスタチン; カリスタチン; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシンの合成類似体を含む) ; クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8) ; ドラスタチン; デュオカルマイシン (合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む) ; エリュテロビン; パンクラチスタチン; サルコジクチン; スポンギスタチン; ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード; ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムヌスチン; 抗生物質、例えばエンジイン抗生物質 (例えばカリケアマイシン、カリケアマイシン  $\gamma$  11、カリケアマイシン  $\omega$  11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186) ; ジネマイシン、ジネマイシンA; ビスホスホネート、例えばクロドロネート; エスペラマイシン; 並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン及びデオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、

10

20

30

40

50

ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート及び5-フルオウラシル（5-FU）；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えばフロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エフロルニチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えばメイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標）、Roche）；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えばレチノイン酸；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が含まれる。

#### 【0045】

また、「化学療法剤」の定義には以下のものも含まれる：（i）腫瘍に対するホルモンの作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、FARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフェン）を含む、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体調節剤（SERM）；（ii）副腎でのエストロゲン産生を調節するアロマターゼ酵素を阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、フォルメスタン、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）及びARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；（iii）抗アンドロゲン薬、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）タンパク質キナーゼ阻害剤、例えばMEK阻害剤（国際公開第2007/044515号）；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子、例えばPKC- $\alpha$ 、Raf及びH-Rasの発現を阻害するもの、例えばオブリメルセン（GENASENSE（登録商標）、Genta Inc.）；（vii）リボザイム、例えばVEGF発現阻害剤（例えばANGIOZYME（登録商標））及びHER2発現阻害剤；（viii）ワクチン、例えば遺伝子

治療ワクチン、例えばALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）及びVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；トポイソメラーゼⅠ阻害剤、例えばLURTOTECAN（登録商標）；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）抗血管新生薬、例えばベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体。

#### 【0046】

また、「化学療法剤」の定義には、治療用抗体、例えばアレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG（商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（Bexxar、Corixa）、及び抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、Wyeth）も含まれる。

10

#### 【0047】

本発明のBtk阻害剤と組み合わせて化学療法剤として治療上の可能性を有するヒト化モノクローナル抗体には、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シブロッツズマブ、シブリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、及びビジリズマブが含まれる。

20

30

#### 【0048】

「代謝産物」は、指定される化合物又はその塩の体内での代謝を介して生成される産物である。化合物の代謝産物は、当分野で公知の通常の技術を用いて同定することができ、本明細書で述べるような試験を用いてそれらの活性を測定し得る。そのような産物は、例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等から生じ得る。従って、本発明は、本発明の式Ⅰ又はⅡの化合物を、その代謝産物を生じさせるのに十分な機関哺乳動物と接触させることを含む工程によって生成される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を包含する。

#### 【0049】

「添付文書」という用語は、治療用製品の市販包装中に慣例的に含まれる指示書であって、そのような治療用製品の使用に関する適応症、用法、用量、投与、禁忌及び／又は警告についての情報を含む指示書を指すために用いられる。

40

#### 【0050】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせが不可能な性質を有する分子を指し、一方「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。

#### 【0051】

「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。

50

## 【0052】

「ジアステレオマー」は、2つ又はそれ以上のキラル中心を有する立体異性体であって、それらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィなどの高分解能分析手法の下で分離し得る。

## 【0053】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせ不可能な鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

## 【0054】

本明細書で使用される立体化学的定義及び慣例は、一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York;及びEliel, E.及びWilens, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含んでもよく、従って異なる立体異性体形態で存在してもよい。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体形態は本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物は光学活性な形態で存在し、すなわち平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を説明する際に、接頭語D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の周りにある分子の絶対配置を表すために用いられる。接頭語d及びl又は(+)及び(−)は、化合物による平面偏光面の回転の証拠を示すために用いられ、(−)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭語を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと称されることもあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、化学反応又は化学過程において立体選択又は立体特異性が存在しない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を有さない、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。エナンチオマーは、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)などのキラル分離法によってラセミ混合物から分離し得る。分離されたエナンチオマーのキラル中心における立体配置の割り当ては暫定的であり得、例示のために表1の構造に示しているが、X線結晶学データなどの立体化学的決定が待たれる。

## 【0055】

「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピック互変異性体としても知られる)は、ケト-エノール異性化及びイミン-エナミン異性化などの、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

## 【0056】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を表す。薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。

「薬学的に許容可能な」という語句は、物質又は組成物が、製剤を構成するその他の成分及び/又はその物質又は組成物で治療される哺乳動物と化学的及び/又は毒性学的に適合性でなければならないことを示す。

## 【0057】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、並びに脂肪族、脂環式、芳香族、アル脂肪族、複素環式、炭素環式及びスルホン酸クラスの有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホ

ン酸「メシレート」、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びサリチル酸などから選択される有機酸で形成される薬学的に許容可能な塩を表す。

【0058】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」という用語は、有機又は無機塩基で形成される薬学的に許容可能な塩を表す。許容される無機塩基の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びアルミニウム塩が含まれる。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン及びポリアミン樹脂などの塩が含まれる。

10

【0059】

「溶媒和物」は、一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

「EC<sub>50</sub>」という用語は半数最大効果濃度であり、インビボで特定の効果の最大値の50%を得るために必要な特定の化合物の血漿濃度を表す。

20

【0061】

「K<sub>i</sub>」という用語は阻害定数であり、特定の阻害剤の受容体に対する絶対結合親和性を表す。これは競合結合アッセイを用いて測定され、競合リガンド（例えば放射性リガンド）が存在しない場合は、特定の阻害剤が受容体の50%を占有する濃度に等しい。K<sub>i</sub>値は、pK<sub>i</sub>値（-log K<sub>i</sub>）に対数的に変換することができ、より高い値は指数関数的により大きな効力を示す。

【0062】

「IC<sub>50</sub>」という用語は半数最大阻害濃度であり、インビトロで生物学的過程の50%阻害を得るために必要な特定の化合物の濃度を表す。IC<sub>50</sub>値は、pIC<sub>50</sub>値（-log IC<sub>50</sub>）に対数的に変換することができ、より高い値は指数関数的により大きな効力を示す。IC<sub>50</sub>値は絶対値ではなく、実験条件、例えば使用される濃度に依存し、チェンープルソフ式（Biochem. Pharmacol. (1973)22:3099）を用いて絶対阻害定数（K<sub>i</sub>）に変換することができる。IC<sub>70</sub>、IC<sub>90</sub>等のような他のパーセント阻害パラメータも計算し得る。

30

【0063】

「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」という用語は、式Iの化合物並びにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物及び薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグを包含する。

40

【0064】

式Iの化合物を含めた本明細書にある任意の式又は構造は、このような化合物の水和物、溶媒和物、多形体、並びにその混合物を表すことを目的としてもいる。

【0065】

式Iの化合物を含む、本明細書で与えられる任意の式又は構造は、化合物の非標識形態並びに同位体標識形態を示すことも意図されている。同位体標識化合物は、一又は複数の原子が選択された原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられていることを除き、本明細書で与えられる式によって表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、限定されないが、<sup>2</sup>H（ジューテリウム、D）、<sup>3</sup>H（トリチウム）、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>

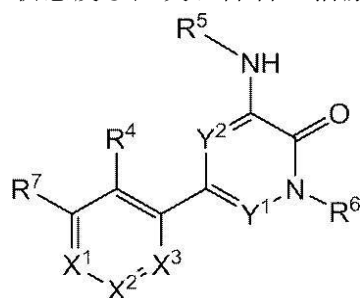
50

C、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 及び $^{125}\text{I}$ などが含まれる。本発明の様々な同位体標識化合物、例えば $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体が組み込まれているもの。そのような同位体標識化合物は、代謝試験、反応動態試験、薬剤もしくは基質組織分布アッセイを含む、陽電子放射断層撮影法（PET）もしくは単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）などの検出もしくは画像技術において、又は患者の放射線治療において有用であり得る。ジュウテリウムで標識又は置換された本発明の治療用化合物は、分布、代謝及び排泄（ADME）に関して、改善されたDMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を有し得る。ジュウテリウムなどのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の低減をもたらす得る。 $^{18}\text{F}$ 標識化合物は、PET又はSPECT試験のために有用であり得る。本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、以下に記載するスキーム又は実施例で開示される手順及び調製法を実施することによって調製できる。更に、より重い同位体、特にジュウテリウム（すなわち $^2\text{H}$ 又はD）による置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の低減又は治療指数の改善をもたらす得る。これに関連してジュウテリウムは式（I）の化合物における置換基とみなされることが理解される。そのようなより重い同位体、特にジュウテリウムの濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本発明の化合物において特定の同位体として明確に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことが意図されている。特に明記されない限り、ある位置が「H」又は「水素」と明確に指定されている場合、その位置はその天然の存在率の同位体組成で水素を有すると理解される。従って、本発明の化合物においてジュウテリウム（D）と明確に指定される任意の原子はジュウテリウムを表すことが意図されている。

#### 【0066】

ヘテロアリールピリドン及びアザピリドン化合物

本発明は、式Ia—Iiを含めた式Iのヘテロアリールピリドン化合物及びアザピリドン化合物、並びにそれらの薬学的製剤（それらの立体異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を含む）を提供し、これらは、Btkキナーゼによって調節される、疾患、状態及び／又は障害の治療に潜在的に有用である



I

（式中、

$\text{X}^1$  は、 $\text{CR}^1$  又はNであり、

$\text{X}^2$  は、 $\text{CR}^2$  又はNであり、

$\text{X}^3$  は、 $\text{CR}^3$  又はNであり、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、及び $\text{X}^3$ のうち1個又は2個はNであり、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、及び $\text{R}^3$ は、H、F、Cl、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルから独立に選択され、

$\text{R}^4$ は、H、F、Cl、CN、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルから独立に選択され、

10

20

30

40

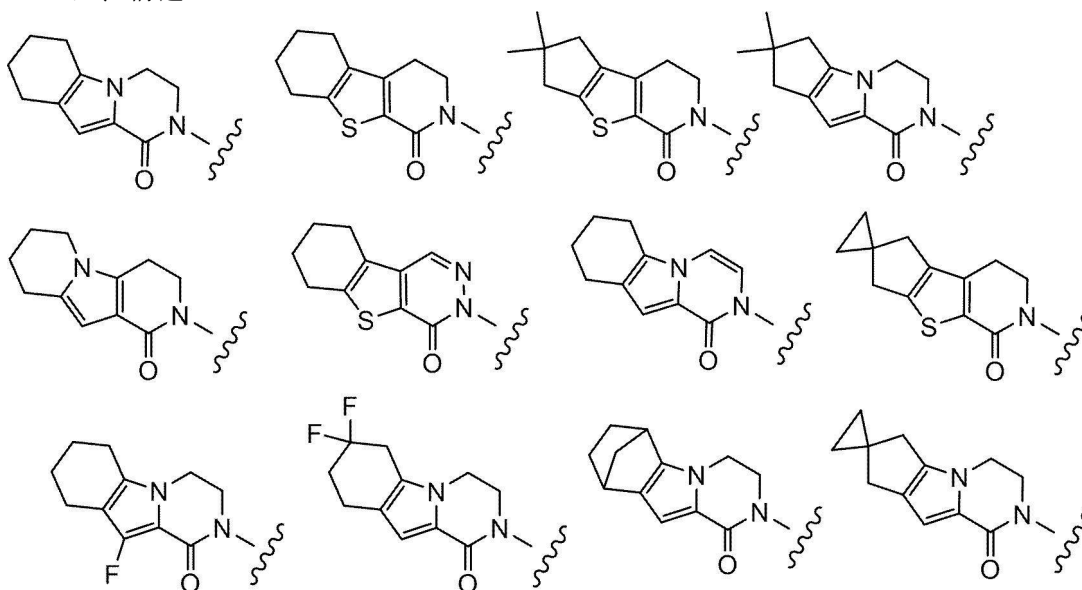
50



$_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、3-ヒドロキシーオキセタン-3-イル、オキセタン-3-イル、及びアゼチジン-1-イル；から選択され、

$\text{R}^5$  は、任意選択により置換されている  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$  カルボシクリル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール、 $-(\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$  アリール)  $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)  $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル)、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル)、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)  $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$  カルボシクリル)、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_{12}$  カルボシクリル)、又は  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロアリール)  $- \text{C}(=\text{O}) - (\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリル)；であり、  
 $\text{R}^6$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は  $-\text{OH}$  であり、

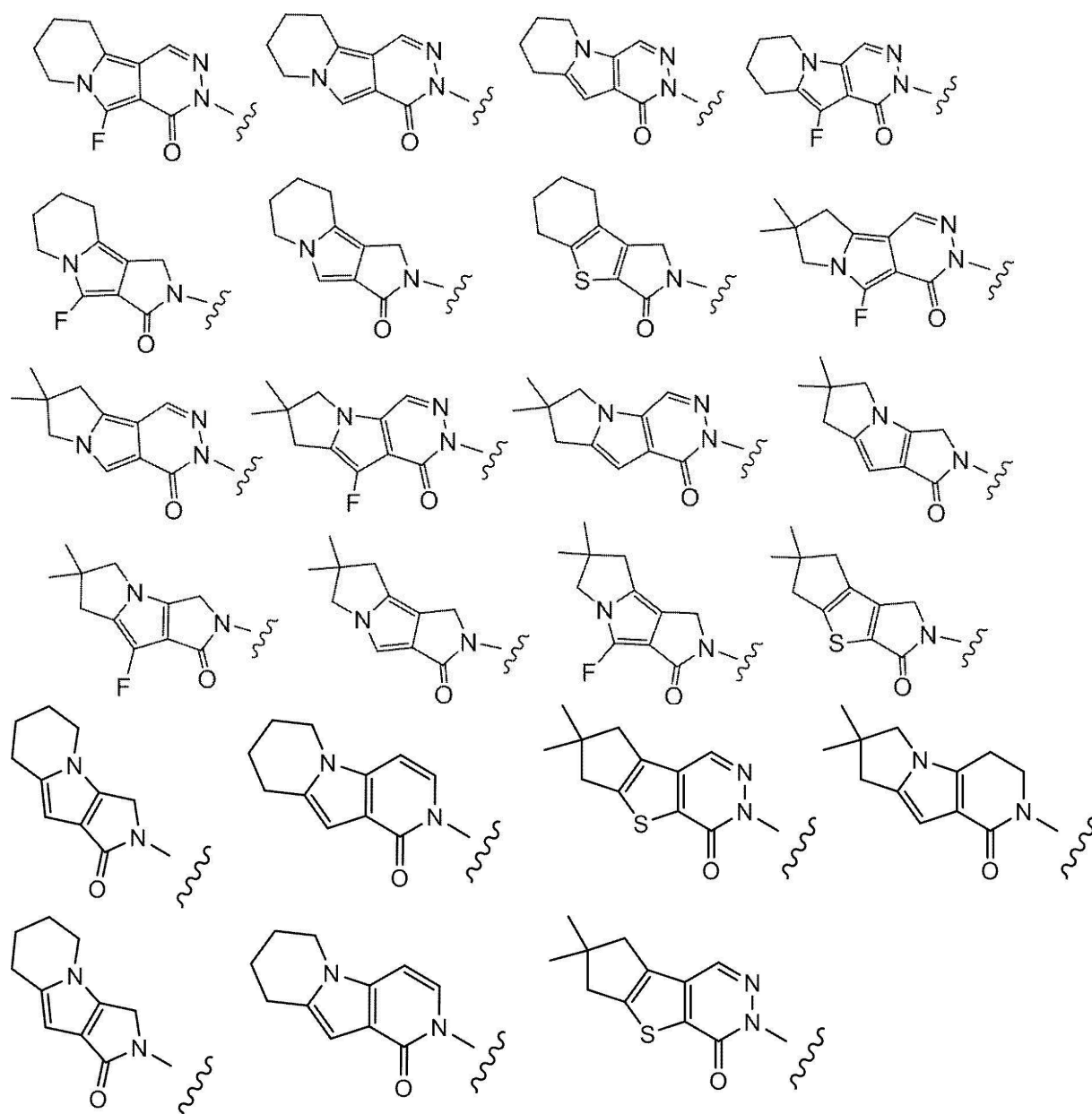
$\text{R}^7$  は、構造：



10

20

30



(ここで波線は結合部位を示す)

から選択され;

$Y^1$  及び  $Y^2$  は、CH 及び N から独立に選択されるが、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は、両方が N ではなく、

アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択により、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CN$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_3H$ 、シクロプロ

10

20

30

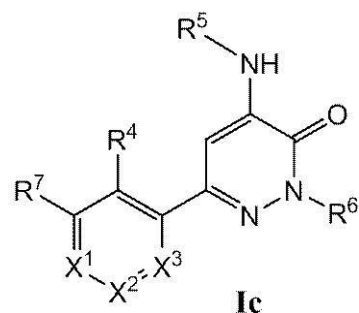
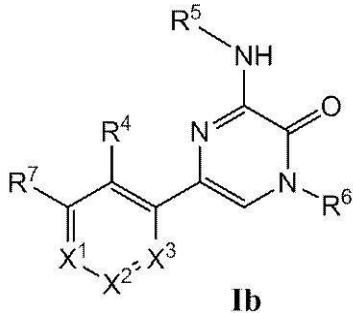
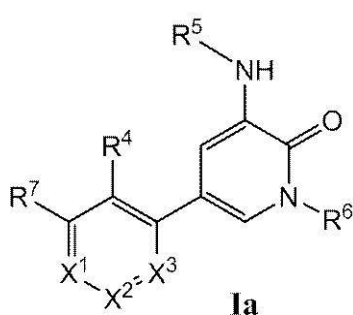
40

50

ピル、オキセタニル、アゼチジニル、1-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ、N-メチル-N-オキセタン-3-イルアミノ、アゼチジン-1-イルメチル、及びモルホリノから独立に選択される1つ又は複数の基で置換されている)。

【0067】

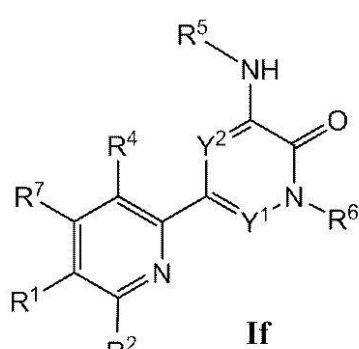
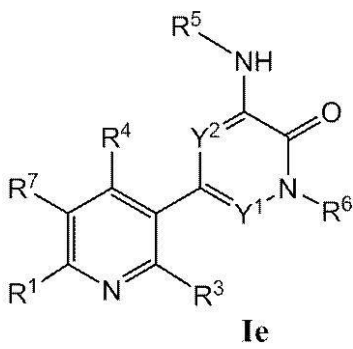
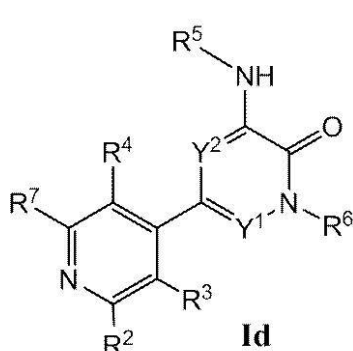
式 I の化合物の例示的实施態様は、式 Ia ~ Ic の化合物を含む



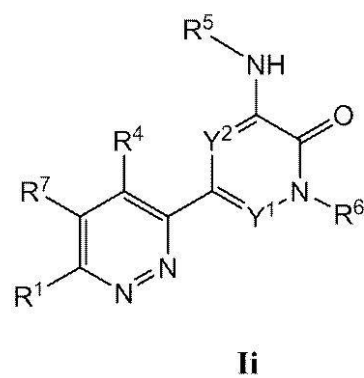
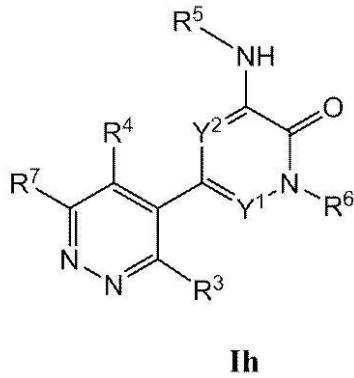
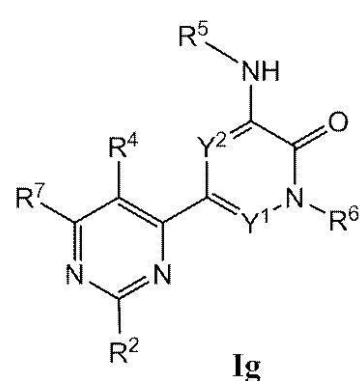
10

【0068】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 Id ~ Ii の化合物も含む



20



30

【0069】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 Ic ~ Ii に示すように、X<sup>1</sup> は N であり、X<sup>1</sup> 及び X<sup>3</sup> は N であり、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は N であり、又は X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は N であるものを含む。

40

【0070】

式 I の化合物の例示的实施態様は、R<sup>5</sup> がピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル、5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イル、及び 1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)から選択される任意選択により置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアリールであるものを含む。

【0071】

式 I の化合物の例示的实施態様は、R<sup>5</sup> が -(C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアリール) - (C<sub>2</sub>

50

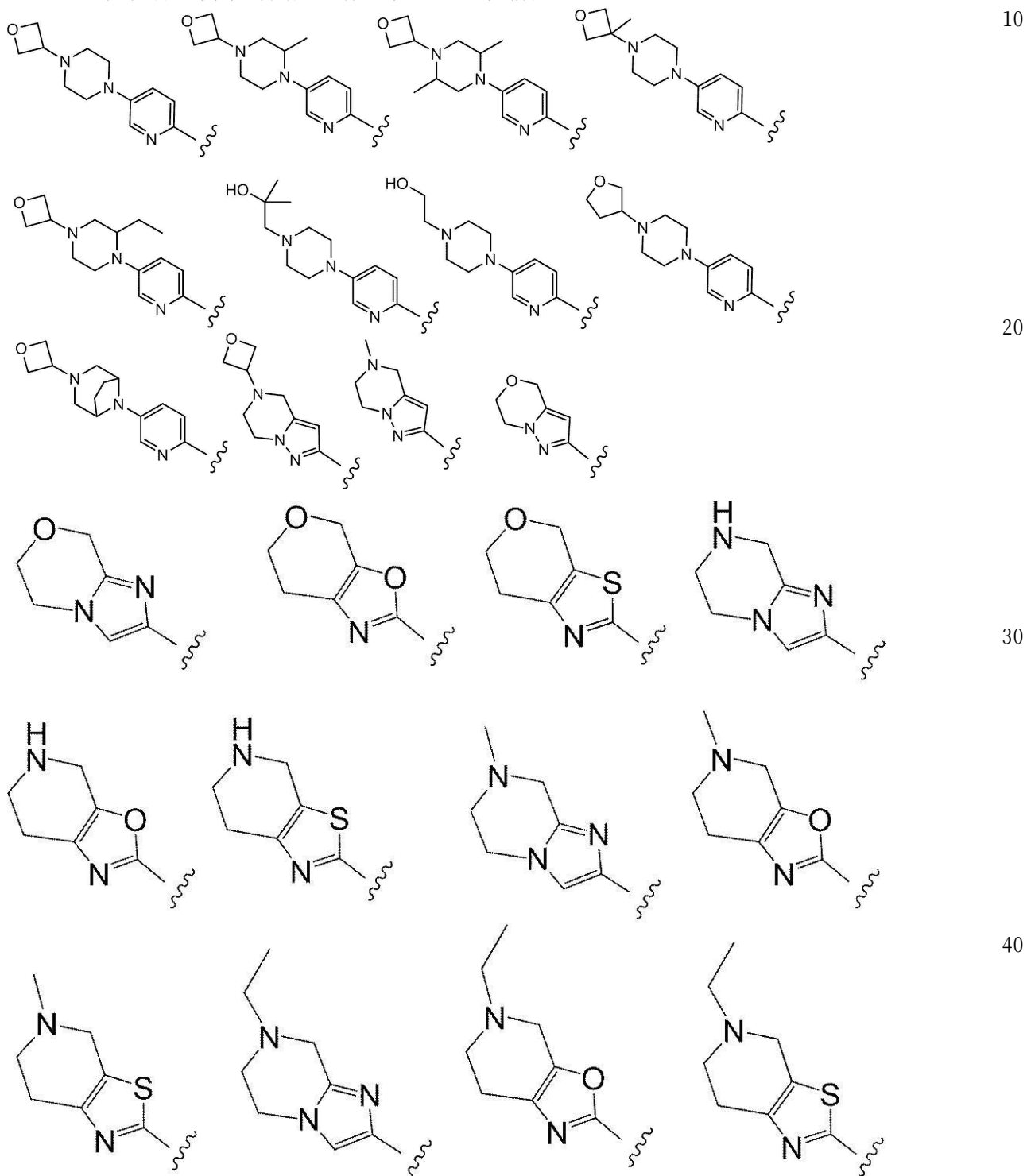
～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)であり、ヘテロアリールが任意選択により置換されているピリジニルであり、ヘテロシクリルが任意選択により置換されているピペラジニルであるものを含む。

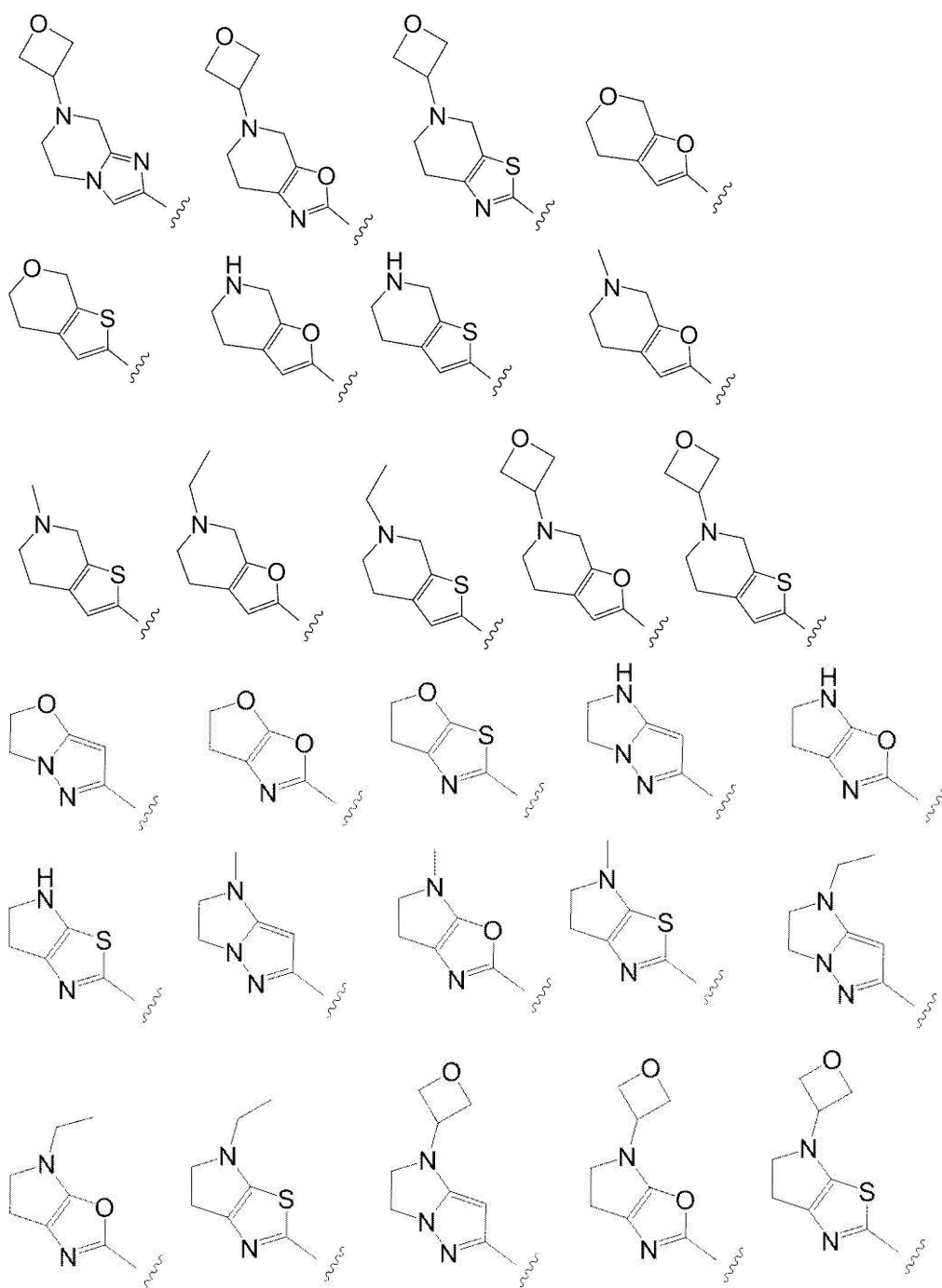
【0072】

式Iの化合物の例示的实施態様は、R<sup>5</sup>が、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、シクロプロピル、アゼチジニル、オキセタニル、及びモルホリノから選択される一又は複数の基で任意選択により置換されているフェニルであるものを含む。

【0073】

式Iの化合物の例示的实施態様は、R<sup>5</sup>が、構造：

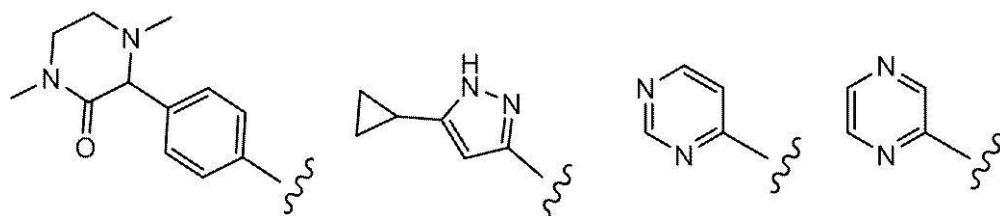
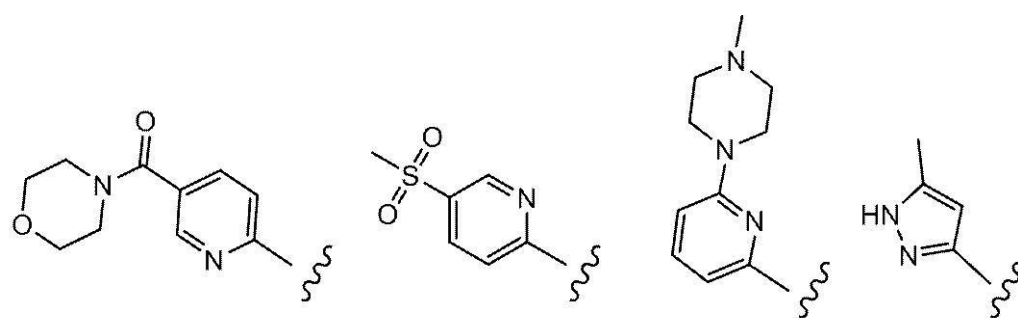




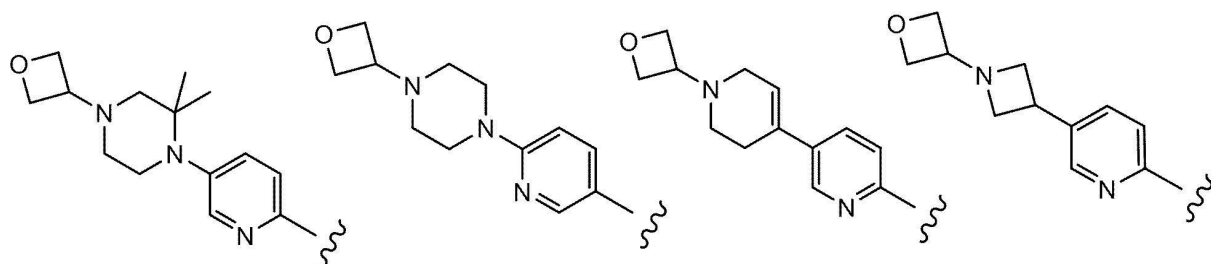
10

20

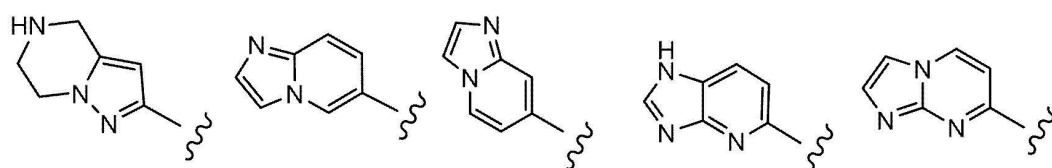
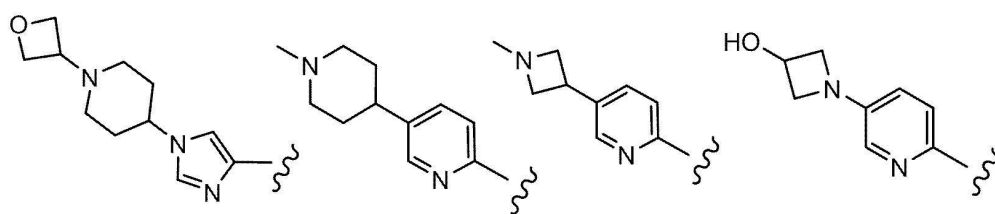
30



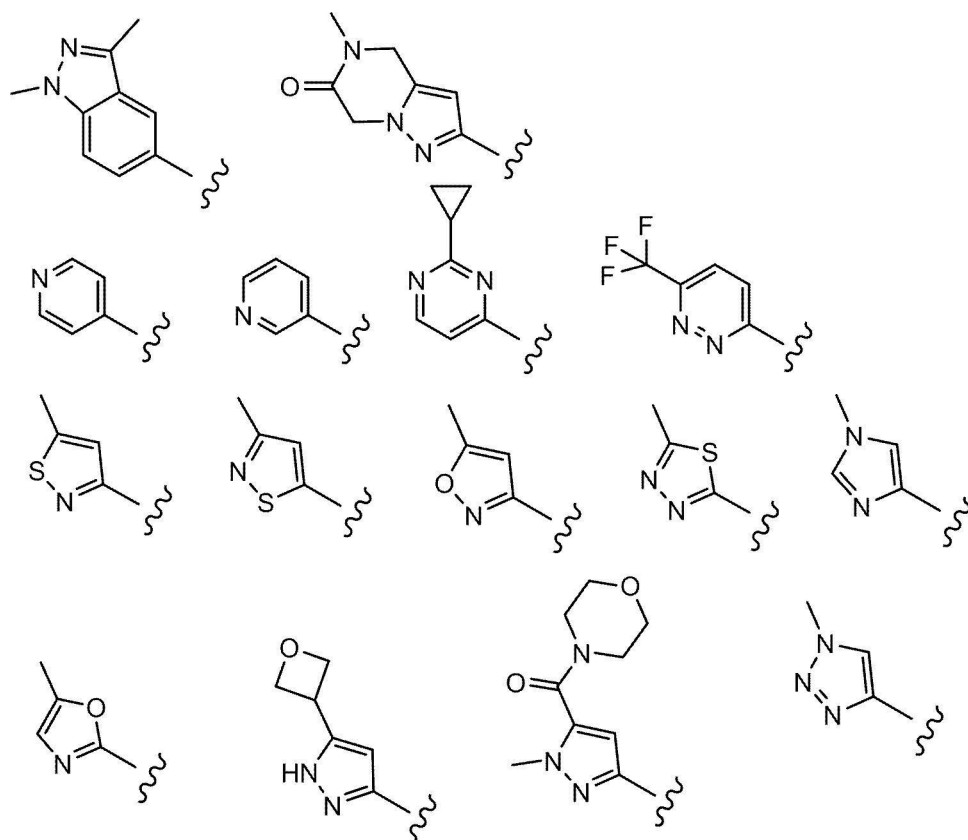
10



20



30



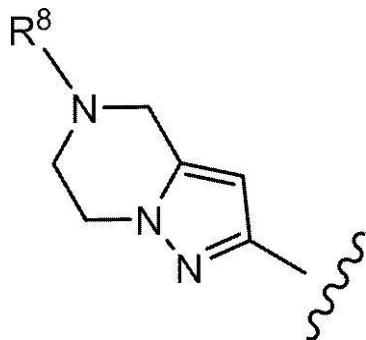
10

20

から選択され、波線が、結合部位を示すものを含む。

【0074】

式 I の化合物の例示的实施態様は、 $R^5$  が、



30

であり、ここで、 $R^8$  が、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、及びオキセタニルから選択されるものを含む。

40

【0075】

式 I の化合物の例示的实施態様は、 $R^6$  が  $\text{CH}_3$  であるものを含む。

【0076】

式 I の化合物の例示的实施態様は、 $Y^1$  が CH であり、 $Y^2$  が N であり、 $Y^1$  が N であり、 $Y^2$  が CH であり、 $Y^1$  及び  $Y^2$  がそれぞれ CH である、又は  $Y^1$  及び  $Y^2$  がそれぞれ CH であり、 $R^6$  が  $\text{CH}_3$  であるものを含む。

【0077】

式 I の化合物の例示的实施態様は、表 1 及び 2 の化合物を含む。

【0078】

50

本発明の式 I の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含んでいてもよく、従って異なる立体異性体形態で存在してもよい。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体形態は本発明の一部を形成することが意図されている。

【0079】

加えて、本発明は、シストランス（幾何）異性体及び配座異性体を含む、全てのジアステレオマーを包含する。例えば、式 I の化合物が二重結合又は縮合環を組み込んでいる場合、シス形態及びトランス形態並びにそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0080】

本明細書で示す構造において、何れかの特定のキラル原子の立体化学が指定されていない場合は、全ての立体異性体が企図され、本発明の化合物として含まれる。立体化学が特定の立体配置を表す実線の楔形又は破線によって指定されている場合は、その立体異性体はそのように指定され、定義される。

【0081】

本発明の化合物は、非溶媒和形態並びに水、エタノール等のような薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形態で存在してもよく、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図されている。

【0082】

本発明の化合物はまた種々の互変異性体形態で存在してもよく、全てのそのような形態は本発明の範囲に包含される。「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトロピック互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール異性化及びイミノーエナミン異性化などの、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【0083】

生物学的評価

酵素活性（又は他の生物学的活性）の阻害剤としての式 I の化合物の相対的効果は、各々の化合物が活性を所定の程度まで阻害する濃度を決定し、その結果を比較することによって確認することができる。典型的には、好ましい決定は、生化学アッセイで活性の 50 % を阻害する濃度、すなわち 50 % 阻害濃度又は「 $IC_{50}$ 」である。 $IC_{50}$  値の決定は当分野で公知の従来技術を用いて達成できる。一般に、 $IC_{50}$  は、様々な濃度の被験阻害剤の存在下で所与の酵素の活性を測定することによって決定できる。実験的に得られた酵素活性の値を、次に、使用した阻害剤濃度に対してプロットする。50 % 酵素活性（いかなる阻害剤も存在しない場合の活性と比較して）を示す阻害剤の濃度を  $IC_{50}$  値とする。同様に、他の阻害濃度は活性の適切な測定を介して定義することができる。例えば、一部の状況では 90 % 阻害濃度、すなわち  $IC_{90}$  等を確立することが望ましいと考えられる。

【0084】

式 I 化合物は、標準の生化学的 Btk キナーゼアッセイによって試験した（実施例 901）。

【0085】

式 I の化合物を試験するのに使用できる標準的な細胞 Btk キナーゼアッセイのための一般手順は、ラモス細胞 Btk アッセイである（実施例 902）。

【0086】

標準的な B 細胞増殖アッセイは、Balb/c マウスの脾臓から精製した B 細胞を用いて式 I の化合物を試験するために使用できる（実施例 903）。

【0087】

標準的な T 細胞増殖アッセイは、Balb/c マウスの脾臓から精製した T 細胞を用いて式 I の化合物を試験するために使用できる（実施例 904）。

【0088】



CD86阻害アッセイを、8～16週齢のBalb/cマウスの脾臓から精製されるすべてのマウス脾細胞を使用して、B細胞活性の阻害について、式I化合物に対して実施することができる（実施例905）。

#### 【0089】

B-A L L細胞生存アッセイを、式I化合物に対して実施し、培養中の生存B-A L L細胞の数を測定できる（実施例906）。

#### 【0090】

CD69全血アッセイは、表面IgMをやぎF(ab')<sub>2</sub>抗ヒトIgMと架橋することによって活性化したヒト全血中のBリンパ球によるCD69の産生を阻害する化合物の能力を測定するために式Iの化合物で実施することができる（実施例907）。CD69は、リンパ球の移動及びサイトカイン分泌に關与するI型C型レクチンである。CD69発現は、白血球活性化の最初期に利用可能な指標の1つであり、その迅速な誘導は転写活性化を介して起こる（Vazquezら(2009) Jour. of Immunology, 2009年10月19日に公開。doi:10.4049/jimmunol.0900839）。選択的Btk阻害剤による抗原受容体刺激の濃度依存的阻害は、リンパ球活性化マーカーであるCD69の細胞表面発現を誘導する（Honigbergら(2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29):13075-13080）。従って、選択的Btk阻害剤によるCD69阻害は、特定のB細胞障害の治療効果と相関し得る。CD69 Hu血液FACS IC70値を、表1及び2において例示的な式Iの化合物に關して提示する。

#### 【0091】

式Iの例示的な化合物の細胞傷害性又は細胞増殖抑制活性は、増殖している哺乳動物腫瘍細胞株を細胞培地中で樹立し、式Iの化合物を添加して、細胞を約6時間～約5日間培養し、細胞生存率を測定することによって測定できる（実施例908）。細胞に基づくインビトロアッセイは、生存率、すなわち増殖（IC<sub>50</sub>）、細胞傷害性（EC<sub>50</sub>）及びアポトーシスの誘導（カスパーゼ活性化）を測定するために使用され、血液悪性腫瘍及び固形腫瘍に対する臨床効果を予測するうえで有用であり得る。

#### 【0092】

式Iの化合物と化学療法剤との組合せのインビトロ効力は、実施例908の細胞増殖アッセイによって測定することができる：Promega社、Madison, WIから市販されている、CellTiter-Glo（登録商標）発光細胞生存率アッセイ。この均一系アッセイ法は、甲虫類（Coleoptera）ルシフェラーゼの組換え発現に基づき（米国特許第5583024号；米国特許第5674713号；米国特許第5700670号）、代謝的に活性な細胞の指標である、存在するATPの定量化に基づいて培養下の生細胞の数を決定する（Crouchら(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88；米国特許第6602677号）。CellTiter-Glo（登録商標）アッセイを96又は384ウェル形式で実施し、自動ハイスループットスクリーニング（HTS）に適用できるようにした（Creeら(1995) AntiCancer Drugs 6:398-404）。均一系アッセイの手順は、単一の試薬（CellTiter-Glo（登録商標）試薬）を、血清添加培地で培養した細胞に直接添加することを含む。細胞洗浄、培地の除去及び複数のピペット分注段階は必要ない。このシステムは、試薬を添加し、混合した後10分で、384ウェル形式においてわずか15細胞／ウェルを検出する。

#### 【0093】

均一な「添加－混合－測定」形式は、細胞溶解及び存在するATPの量に比例する発光シグナルの生成をもたらす。ATPの量は、培養物中に存在する細胞の数に直接比例する。CellTiter-Glo（登録商標）アッセイは、ルシフェラーゼ反応によって生じる「グロー型」発光シグナルを生成し、これは、使用される細胞型及び培地に依存して、一般に5時間を超える半減期を有する。生細胞は相対発光量（RLU）に反映される。基質である甲虫ルシフェリンは、同時にATPのAMPへの変換及び光子の生成を伴って、組換えホタルルシフェラーゼにより酸化的に脱カルボキシル化される。半減期の延長は、試薬注入器を使用する必要性を排除し、複数のプレートの連続又はバッチモード処理

【 0 0 9 4 】

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                                                                              |        |        |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 104 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-<br>2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキ<br>セタン-3-イル)ピペラジン<br>-1-イル)ピリジン-2-イル<br>アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒ<br>ドロピリジン-3-イル)ピリ<br>ジン-4-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘ<br>キサヒドロピラジノ[1,2-<br>a]インドール-1(2H)-オン                         | 636.74 | 0.793  |
| 105 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-<br>メチル-5'-[5-(4-オキセタ<br>ン-3-イル-ピペラジン-1-<br>イル)-ピリジン-2-イルア<br>ミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒ<br>ドロ-[3,3']ビピリジニル-5-<br>イル}-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒ<br>ドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエ<br>ノ[2,3-c]ピリジン-1-オン                    | 653.79 | 0.0654 |
| 106 |  | 6-{4-ヒドロキシメチル-1'-<br>メチル-5'-[5-(4-オキセタ<br>ン-3-イル-ピペラジン-1-<br>イル)-ピリジン-2-イルア<br>ミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒ<br>ドロ-[3,3']ビピリジニル-5-<br>イル}-2,2-ジメチル-<br>2,3,5,6-テトラヒドロ-<br>1H,4H-8-チア-6-アザ-シク<br>ロペンタ[a]インデン-7-オ<br>ン   | 667.82 | 0.0576 |
| 107 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-<br>メチル-5'-[5-(4-オキセタ<br>ン-3-イル-ピペラジン-1-<br>イル)-ピリジン-2-イルア<br>ミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒ<br>ドロ-[3,3']ビピリジニル-5-<br>イル}-7,7-ジメチル-<br>3,4,7,8-テトラヒドロ-<br>2H,6H-シクロペンタ[4,5]<br>ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-<br>オン | 650.77 | 0.0216 |

10

20

30

40

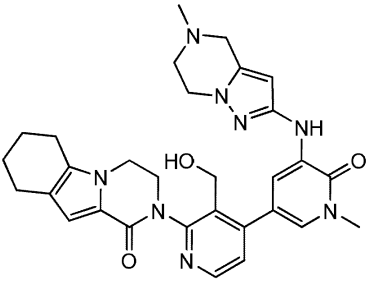
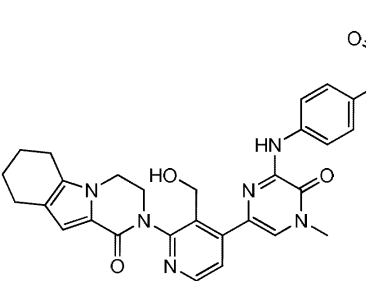
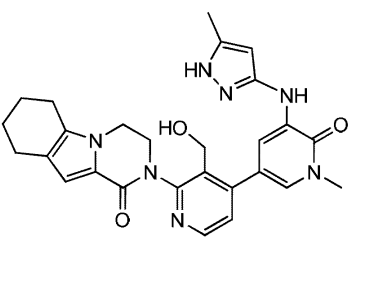
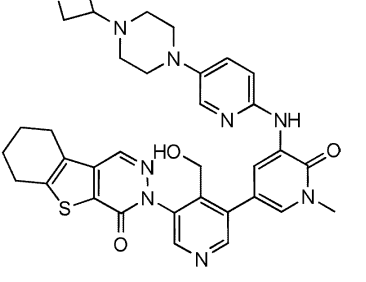
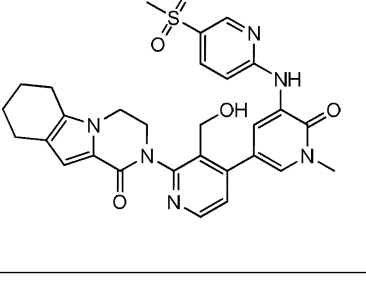
|     |  |                                                                                                                                                                  |        |        |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 108 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 650.77 | 0.0319 |
| 109 |  | 6-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン   | 667.82 | 0.0501 |
| 110 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                         | 594.71 | 2.7    |
| 111 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                            | 609.68 | 0.131  |
| 112 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                | 636.74 | 0.492  |

10

20

30

40

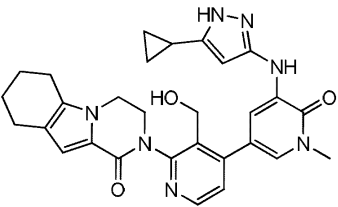
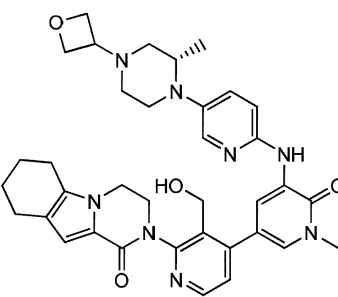
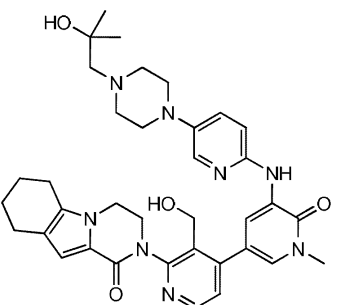
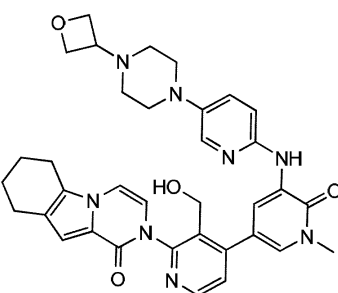
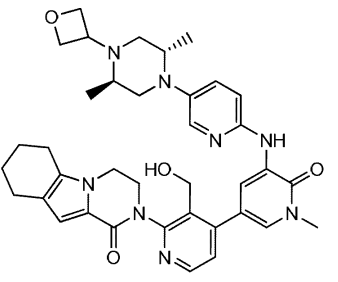
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                        |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 113 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   | 554.64 | 0.0625 |
| 114 |    | 2-(4-{6-[4-((R)-1,4-ジメチル-3-オキソ-ピペラジン-2-イル)-フェニルアミノ]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラジン-2-イル}-3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン  | 622.72 | 0.0802 |
| 115 |   | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                         | 499.56 | 0.286  |
| 116 |  | 3-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン | 652.77 | 0.377  |
| 117 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-5-(5-メタンスルホニル-ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                        | 574.65 | 0.396  |

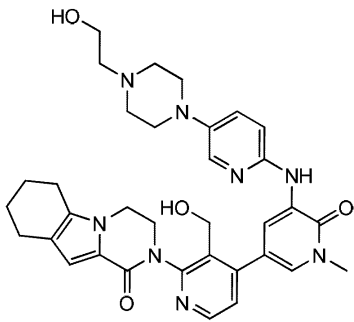
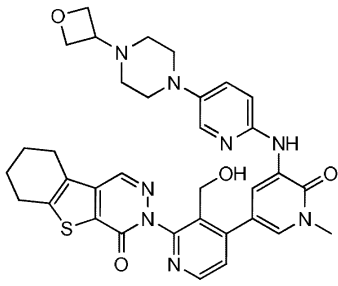
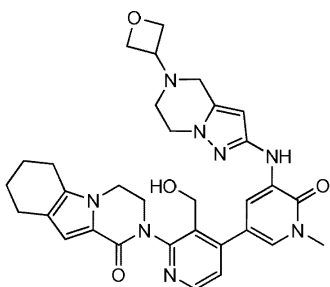
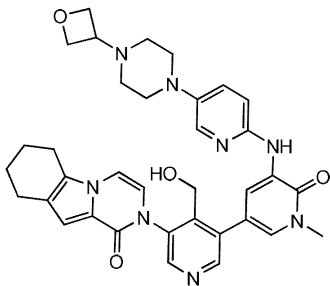
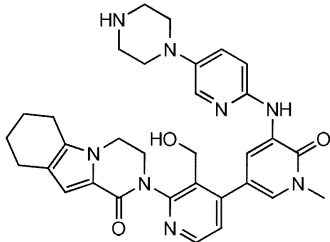
10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |        |        |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----|
| 118 |    | 2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                | 525.60 | 0.608  |    |
| 119 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン        | 650.77 | 0.0356 | 10 |
| 120 |   | 2-(3'-ヒドロキシメチル-5-{5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン        | 652.79 | 0.283  | 20 |
| 121 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                      | 634.73 | 0.0323 | 30 |
| 122 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 664.80 | 0.0127 | 40 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                             |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 123 |    | 2-(5-{5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン         | 624.73 | 0.0331 |
| 124 |    | 3-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン         | 652.77 | 0.0362 |
| 125 |   | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 596.68 | 0.0873 |
| 126 |  | 2-{4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン             | 634.73 | 0.138  |
| 127 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                           | 580.68 | 0.141  |

10

20

30

40

|     |  |                                                                                                                                                                             |        |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 128 |  | 2-[5-(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                    | 580.68 | 0.0918 |
| 129 |  | 2-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                           | 541.60 | 0.0917 |
| 130 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 664.80 | 0.012  |
| 131 |  | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                  | 664.80 | 0.0155 |

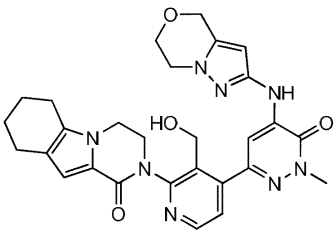
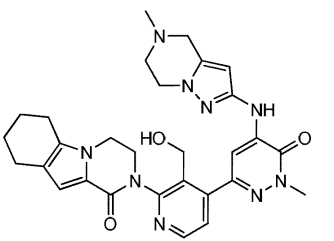
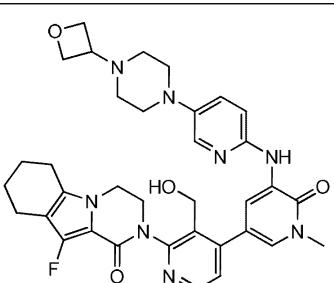
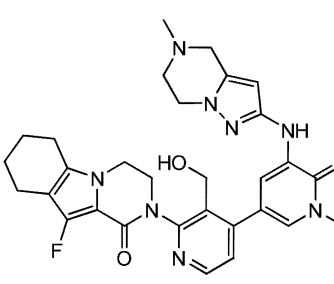
10

20

30

40



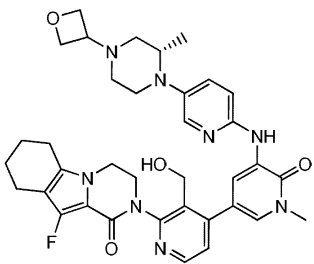
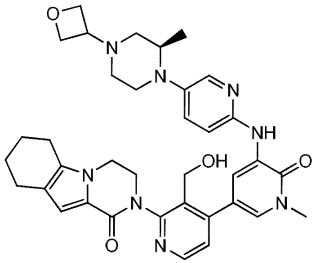
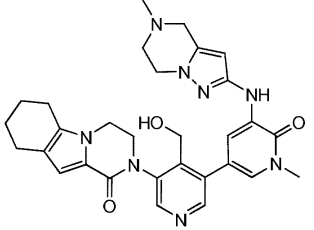
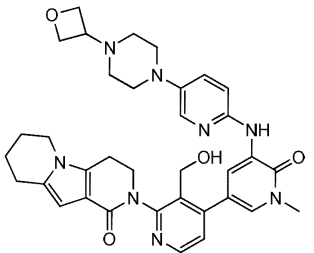
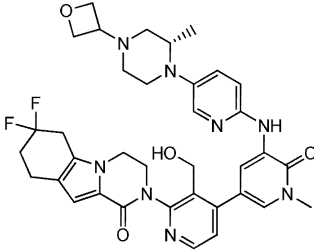
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                              |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 132 |    | 2-{4-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン       | 542.59 | 0.263  |
| 133 |    | 2-{3-ヒドロキシメチル-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン    | 555.63 | 0.227  |
| 134 |   | 10-フルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン     | 654.73 | 0.0944 |
| 135 |  | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 572.63 | 0.107  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 136 |    | 10-フルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[(S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン      | 668.76 | 0.030  |
| 137 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン           | 650.77 | 0.0646 |
| 138 |   | 2-[4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン              | 554.64 | 0.353  |
| 139 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                       | 636.74 | 0.326  |
| 140 |  | 7,7-ジフルオロ-2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 686.75 | 0.308  |

10

20

30

40

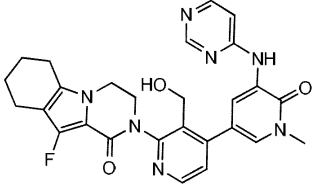
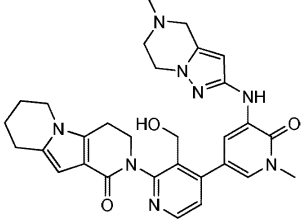
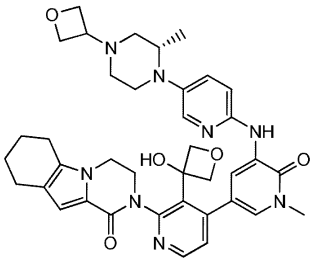
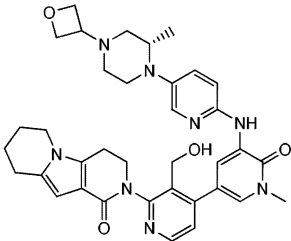
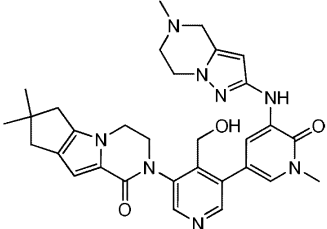
|     |  |                                                                                                                                                                           |        |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 141 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン     | 568.67 | 0.0266 |
| 142 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                                     | 497.55 | 2.1    |
| 143 |  | 6-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン                                      | 528.63 | 0.0309 |
| 144 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                                    | 511.58 | 0.106  |
| 145 |  | 6-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン | 681.85 | 0.0147 |

10

20

30

40

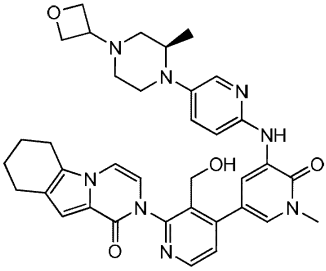
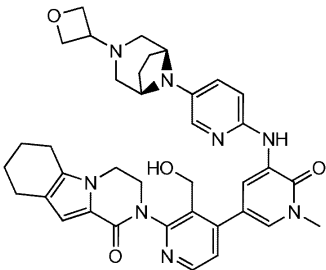
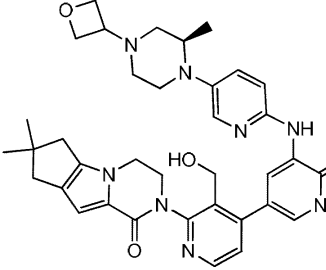
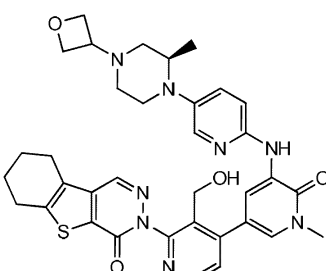
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 146 |    | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                            | 515.54 | 0.0856 |
| 147 |    | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                       | 554.64 | 0.32   |
| 148 |   | 2-{3'-(3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル)-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   | 692.81 | 5      |
| 149 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                 | 650.77 | 0.0454 |
| 150 |  | 2-[4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 568.67 | 0.0316 |

10

20

30

40

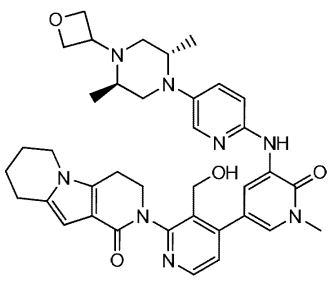
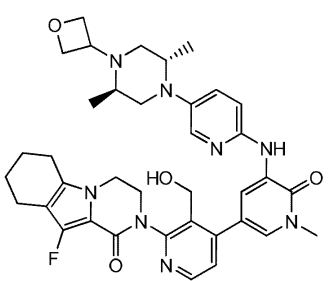
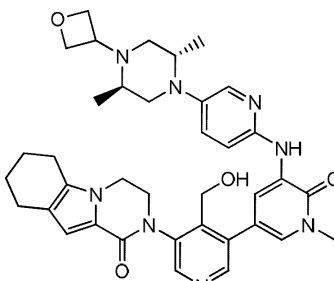
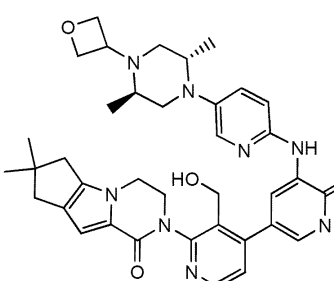
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 151 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                      | 648.75 | 0.0455 |
| 152 |    | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((1S,5R)-3-オキセタン-3-イル-3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン   | 662.78 | 0.188  |
| 153 |   | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 664.80 | 0.0238 |
| 154 |  | 3-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-((R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン               | 666.79 | 0.0374 |

10

20

30

40

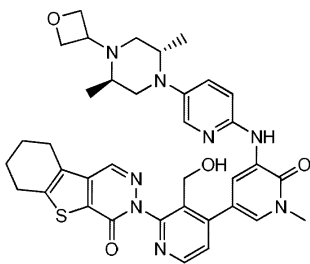
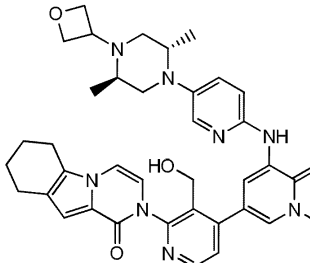
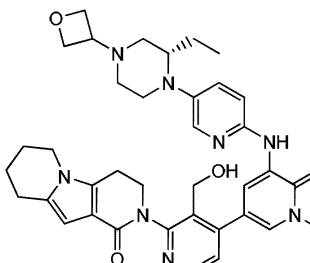
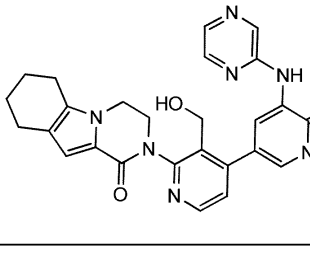
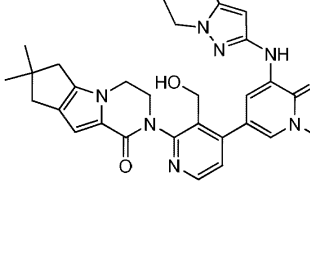
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                   |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 155 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                    | 664.80 | 0.0454 |
| 156 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン          | 682.79 | 0.0145 |
| 157 |   | 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-6'-オキソ-1',6'-ジヒドロ-[3,3']ビピリジニル-5-イル}-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン              | 664.80 | 0.0298 |
| 158 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4]ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 678.82 | 0.020  |

10

20

30

40

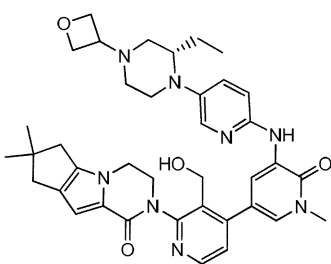
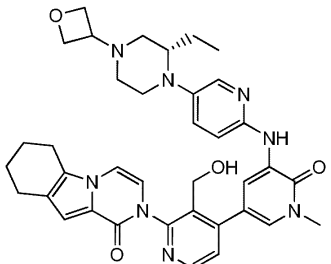
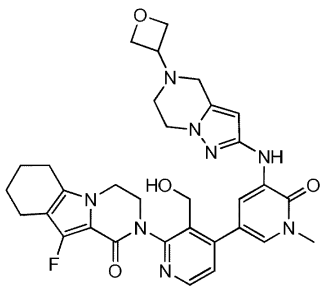
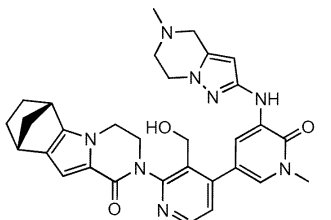
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                              |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 159 |    | 3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン         | 680.82 | 0.082  |
| 160 |    | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                | 662.78 | 0.0547 |
| 161 |   | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザ-フルオレン-1-オン                     | 664.80 | 0.064  |
| 162 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                                         | 497.55 | 0.434  |
| 163 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 610.71 | 0.0228 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 164 |    | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 678.82 | 0.029  |
| 165 |    | 2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                      | 662.78 | 0.0417 |
| 166 |   | 10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン         | 614.67 | 0.155  |
| 167 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタノピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン             | 566.65 | 0.119  |

10

20

30



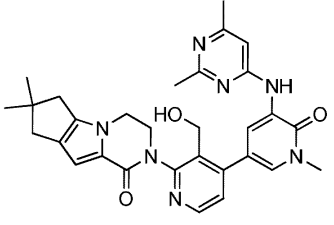
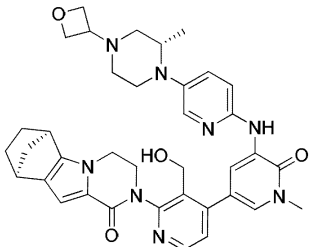
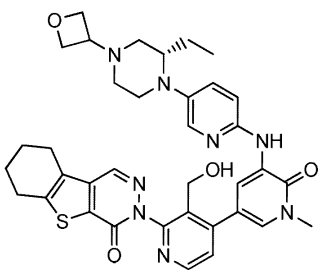
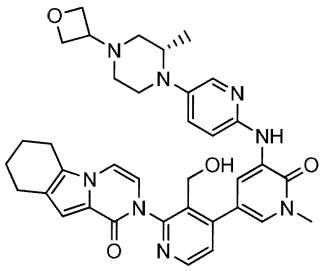
|     |  |                                                                                                                                                                                                                 |        |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 168 |  | 2-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5,1-c][1,4] オキサジン-2-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'] ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ [4,5] ピロロ [1,2-a] ピラジン-1-オン                                       | 555.63 | 0.0635 |
| 169 |  | 2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'] ビピリジニル-2'-イル}-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ [4,5] チエノ [2,3-c] ピリジン-1-オン                                                     | 653.79 | 0.206  |
| 170 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-6,9-メタノピラジノ [1,2-a] インドール-1(2H)-オン                                             | 566.65 | 0.335  |
| 171 |  | (1S,11R)-6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-(5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-3,6-ジアザテトラシクロ [9.2.1.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,8</sup> ] テトラデカ-2(10),8-ジエン-7-オン | 662.78 | 0.036  |
| 172 |  | 2-(4-(5-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-1(2H)-オン                                                                               | 498.54 | 5      |

10

20

30

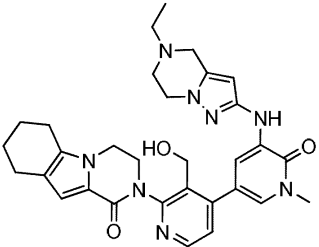
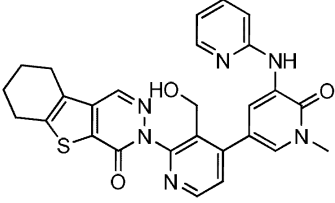
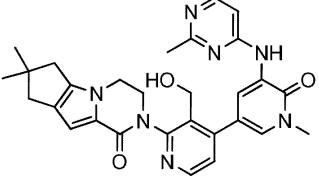
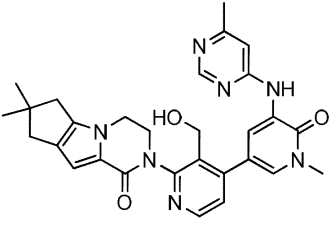
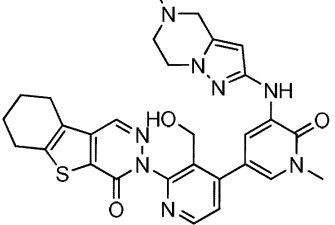
40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                             |        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 173 |    | 2-[5-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                                                             | 539.63 | 1      |
| 174 |    | (1R,11S)-6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-({(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,8</sup> ]テトラデカ-2(10),8-ジエン-7-オン | 662.78 | 0.101  |
| 175 |   | 3-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                               | 680.82 | 0.0466 |
| 176 |  | (S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                                                  | 648.75 | 0.0375 |

10

20

30

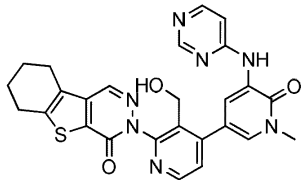
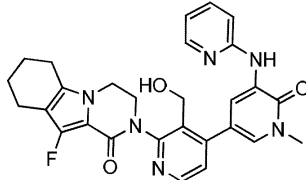
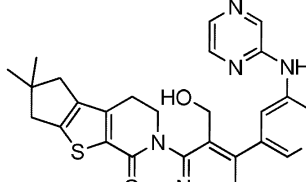
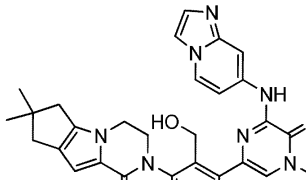
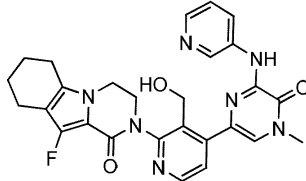
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                         |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 177 |    | 2-(4-(5-(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン | 568.67 | 0.107 |
| 178 |    | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                 | 512.58 | 1.1   |
| 179 |   | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(2-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン            | 525.60 | 0.209 |
| 180 |  | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン            | 525.60 | 0.245 |
| 181 |  | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン | 570.67 | 0.144 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                     |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 182 |    | 3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                            | 513.57 | 0.813 |
| 183 |    | 10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                    | 514.55 | 0.906 |
| 184 |    | 6-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン                 | 528.63 | 0.601 |
| 185 |  | 2-{3-ヒドロキシメチル-4-[6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 550.61 | 1.3   |
| 186 |  | 10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン                    | 515.54 | 1.6   |

10

20

30

40

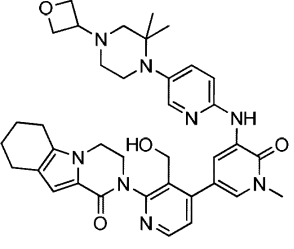
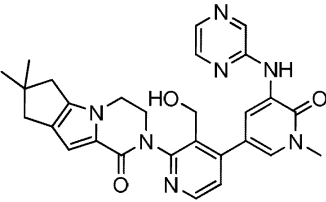
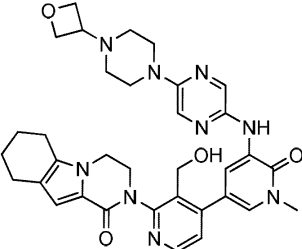
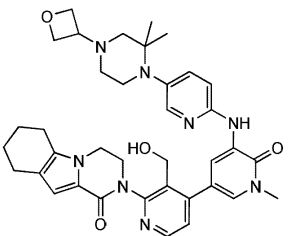
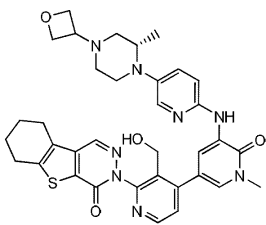
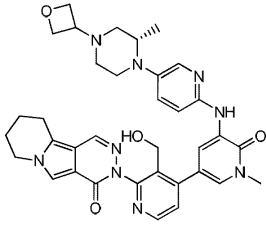
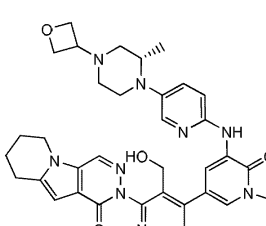
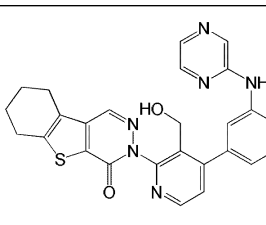
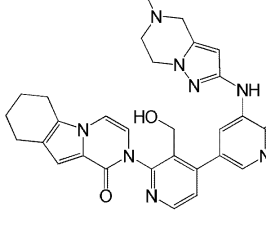
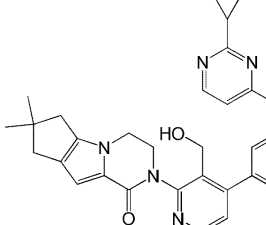
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                               |        |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 187 |   | 2-(4-(5-(5-(2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン | 664.80 | 0.0451 |
| 188 |   | 2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン                         | 511.57 | 0.601  |
| 189 |  | 2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン          | 637.73 | 0.652  |

表2

| No. | 構造式                                                                                 | IUPAC 名                                                                                                                                      | CD69<br>Hu<br>Blood<br>FACS<br>(IC70) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 190 |  | 2-[4-[5-[[5-[2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 0.0704                                |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 191 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン | 0.0435 |
| 192 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-4-オン  | 1.1    |
| 193 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリダジノ[4,5-b]インドリジン-1-オン   | 0.0995 |
| 194 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                                        | 1.2    |
| 195 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン     | 0.101  |
| 196 |  | 3-[4-[5-[(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              | 0.325  |

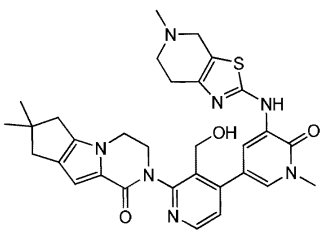
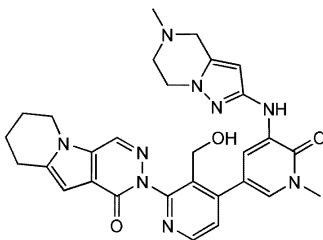
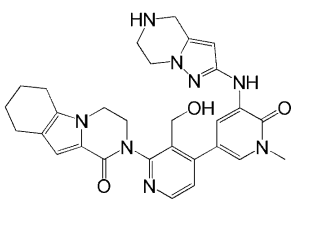
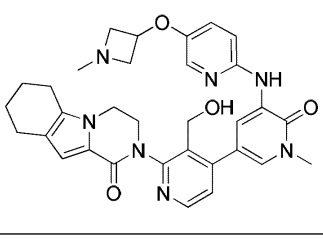
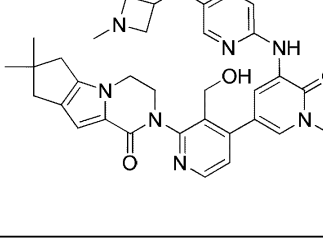
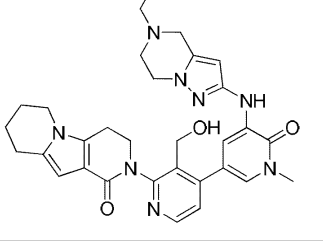
10

20

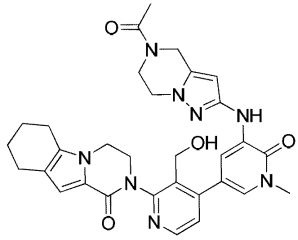
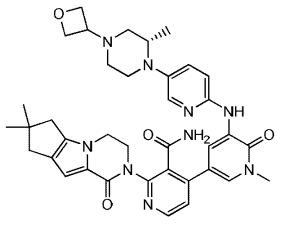
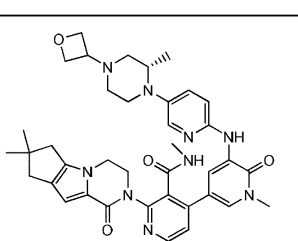
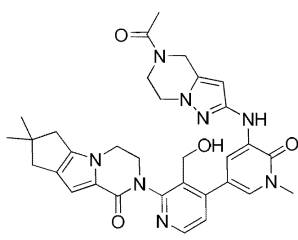
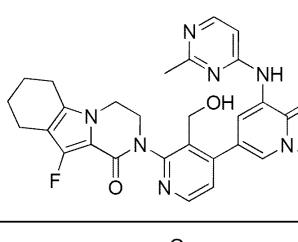
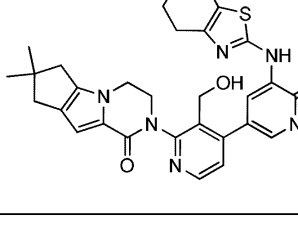
30

40

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                      |        |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|
| 203 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0605 |    |
| 204 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリダジノ[4,5-b]インドリジン-1-オン                 | 0.436  | 10 |
| 205 |   | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                     | 0.114  | 20 |
| 206 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                        | 0.15   |    |
| 207 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン          | 0.0414 | 30 |
| 208 |  | 2-[4-[5-[(5-エチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン               | 0.58   | 40 |



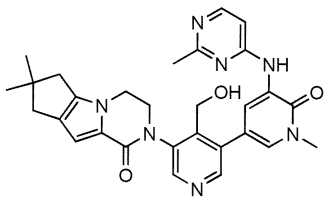
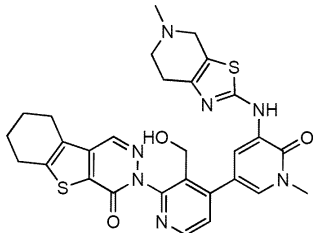
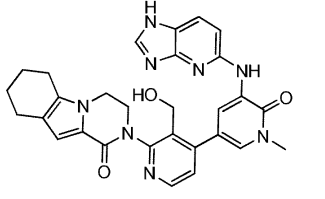
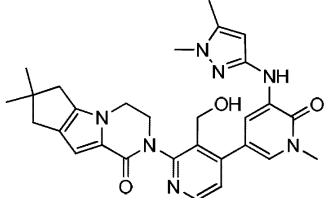
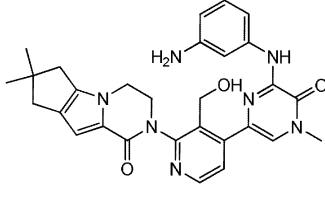
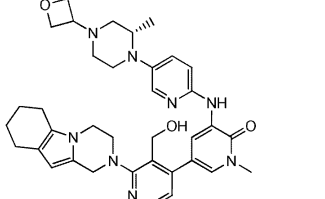
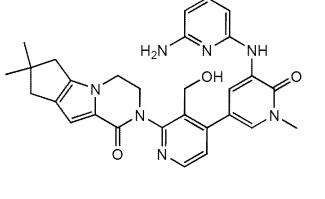
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 209 |    | 2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                            | 0.116  |
| 210 |    | 2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド       | 0.914  |
| 211 |    | 2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-N-メチル-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]ピリジン-3-カルボキサミド | 2.1    |
| 212 |  | 3-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              | 0.0152 |
| 213 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                            | 0.62   |
| 214 |  | 3-[4-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       | 0.124  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 215 |    | 3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-3-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                  | 0.457  |
| 216 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン         | 0.357  |
| 217 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                          | 2.9    |
| 218 |   | 3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン               | 0.0741 |
| 219 |  | 3-[4-[6-(3-アミノアニリノ)-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          | 0.204  |
| 220 |  | 5-[2-(3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-3-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-2-オン | 1.6    |
| 221 |  | 3-[4-[5-[(6-アミノ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                     | 0.121  |

10

20

30

40



|     |  |                                                                                                                                                            |        |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 228 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン           | 0.369  |
| 229 |  | 3-[4-[5-[(2-エチルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                              | 0.583  |
| 230 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン           | 0.179  |
| 231 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン | 0.0624 |
| 232 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                   | 0.0518 |
| 233 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             | 0.0657 |

10

20

30

40

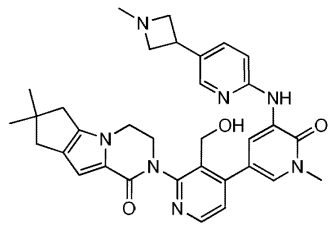
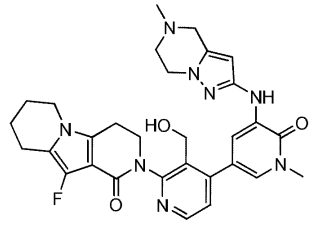
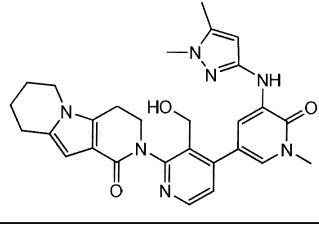
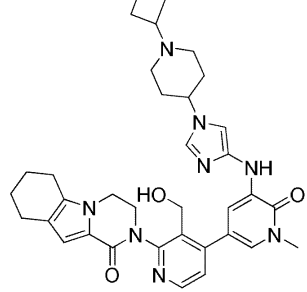
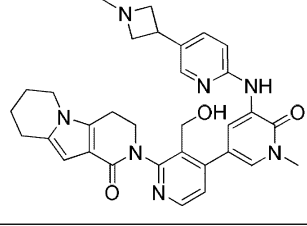
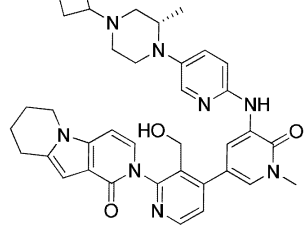
|     |  |                                                                                                                                                                |        |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 234 |  | 2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                | 0.183  |
| 235 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.112  |
| 236 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                         | 0.0336 |
| 237 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン         | 0.0461 |
| 238 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]インドリジン-3-オン                 | 5      |
| 239 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                     | 0.153  |

10

20

30

40

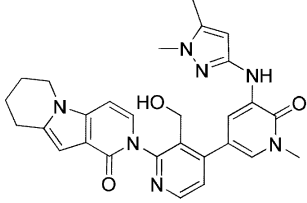
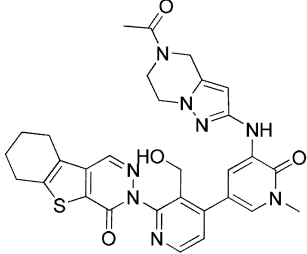
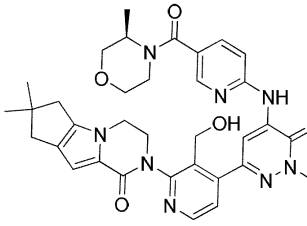
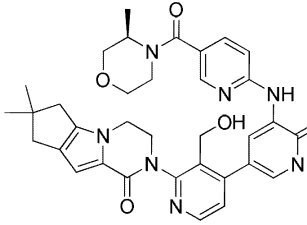
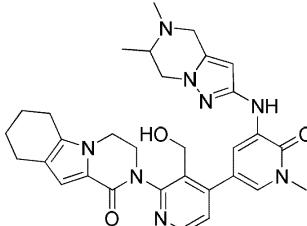
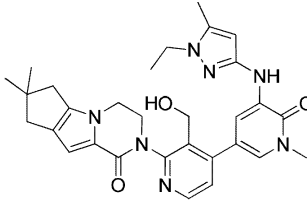
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                   |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 240 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン          | 0.0229 |
| 241 |    | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン | 0.19   |
| 242 |    | 2-[4-[5-[[1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                                | 1.2    |
| 243 |   | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-[1-(オキシタン-3-イル)-4-ピペリジル]イミダゾール-4-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン             | 2.8    |
| 244 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                        | 0.138  |
| 245 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン        | 0.065  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                      |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 246 |    | 2-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                                       | 1.7    |
| 247 |    | 3-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン              | 0.145  |
| 248 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0703 |
| 249 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン     | 0.0177 |
| 250 |  | 2-[4-[5-[(5,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン            | 0.171  |
| 251 |                                                                                     |                                                                                                                                                      |        |
| 252 |  | 3-[4-[5-[(1-エチル-5-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                 | 0.252  |

10

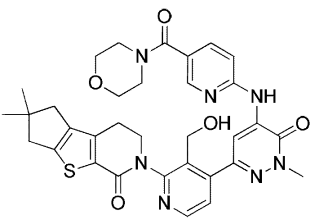
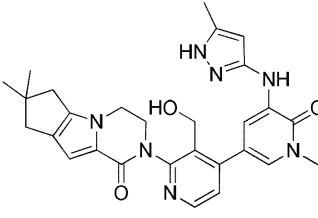
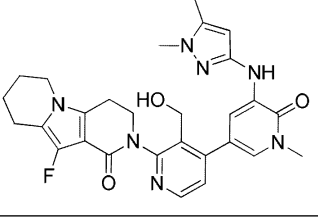
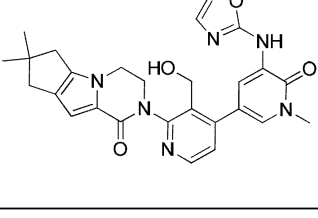
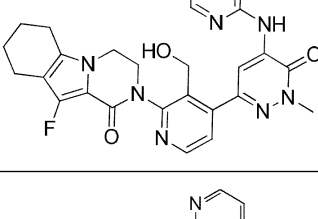
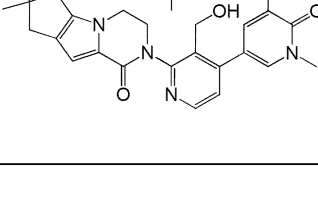
20

30

40





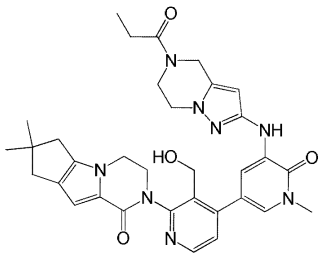
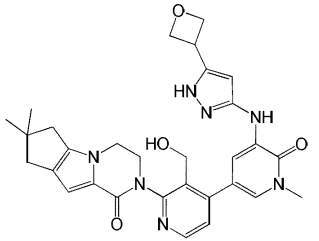
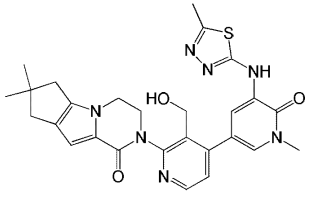
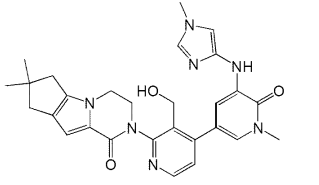
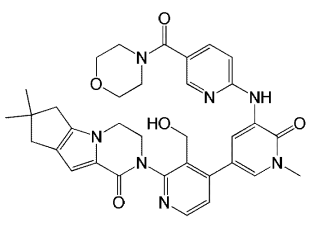
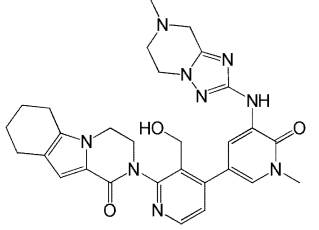
|     |                                                                                     |                                                                                                                                               |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 259 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン    | 0.301  |
| 260 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             | 0.0606 |
| 261 |    | 2-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                    | 2.9    |
| 262 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                | 0.577  |
| 263 |  | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                           | 2.2    |
| 264 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.653  |

10

20

30

40

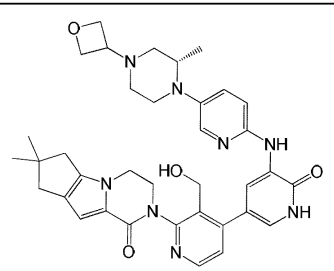
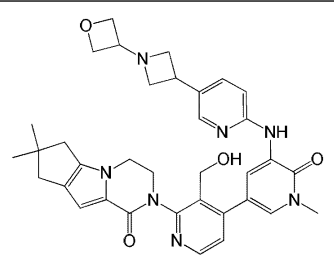
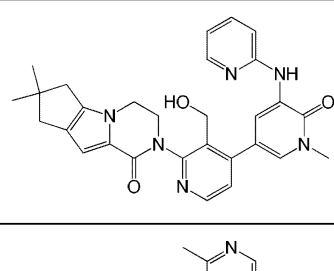
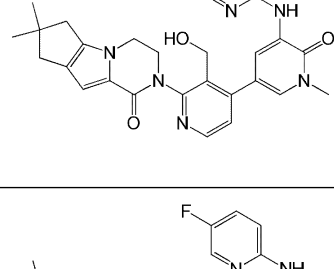
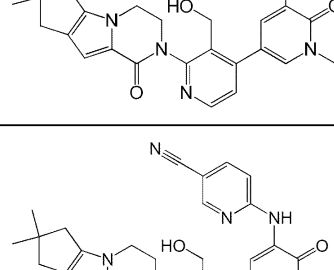
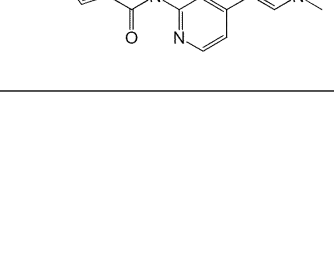
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                         |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 265 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[(5-プロパノイル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0091 |
| 266 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン              | 0.0293 |
| 267 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                  | 0.225  |
| 268 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          | 0.212  |
| 269 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                  | 0.0251 |
| 270 |  | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(7-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン          | 5.9    |

10

20

30

40

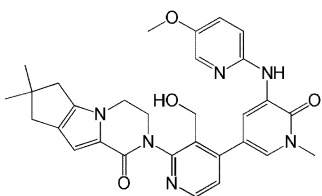
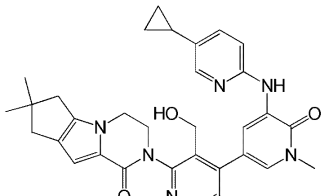
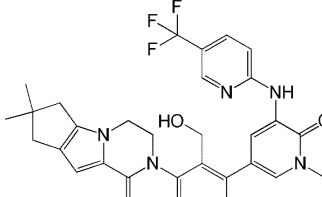
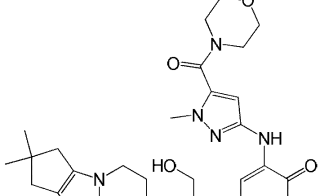
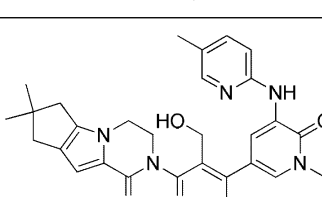
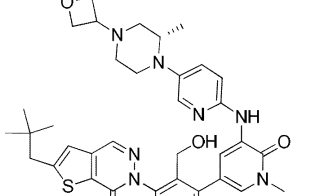
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                              |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 271 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0245 |
| 272 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン            | 0.034  |
| 273 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(2-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                           | 0.299  |
| 274 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                 | 0.466  |
| 275 |  | 3-[4-[5-[(5-フルオロ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                  | 0.423  |
| 276 |  | 6-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボニトリル                            | 0.358  |

10

20

30

40

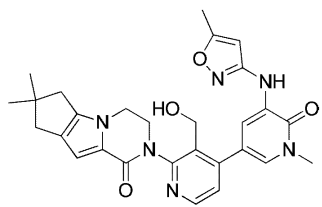
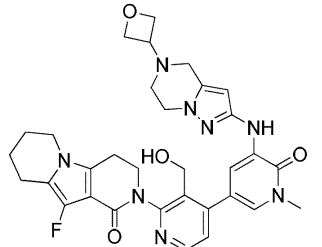
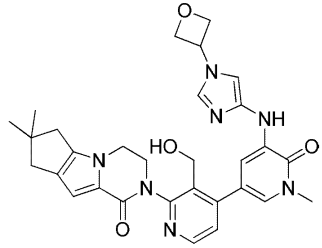
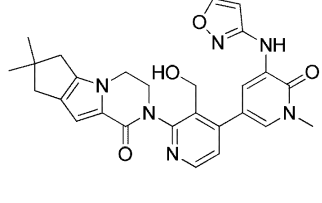
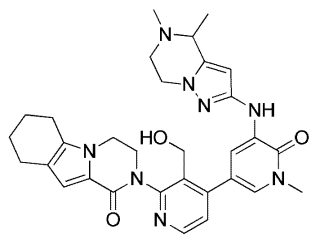
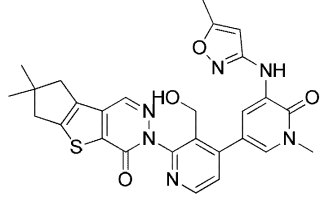
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                          |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 277 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                              | 0.339  |
| 278 |    | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピル-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                           | 3.2    |
| 279 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       | 2.1    |
| 280 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-(モルホリン-4-カルボニル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン          | 0.0141 |
| 281 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-2-ピリジル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                               | 0.718  |
| 282 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキシセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン | 0.0174 |

10

20

30

40

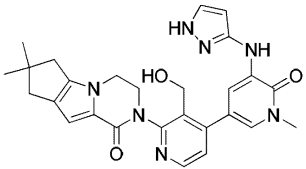
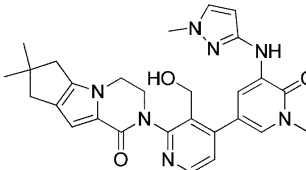
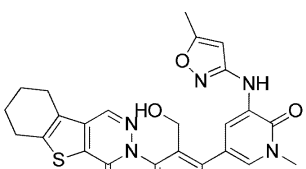
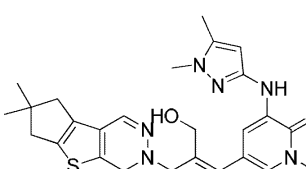
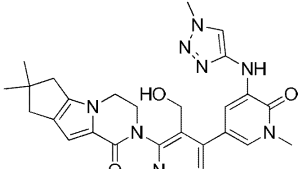
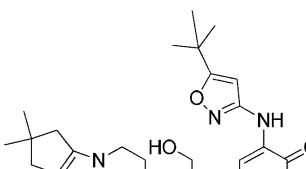
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                         |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 283 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                        | 0.143 |
| 284 |    | 10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン | 0.131 |
| 285 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-(オキセタン-3-イル)イミダゾール-4-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                 | 0.175 |
| 286 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                               | 0.167 |
| 287 |  | 2-[4-[5-[(4,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン               | 0.127 |
| 288 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン                             | 0.229 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                       |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 289 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             | 0.214  |
| 290 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン         | 0.113  |
| 291 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン                    | 0.843  |
| 292 |   | 3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン           | 0.118  |
| 293 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン        | 0.0691 |
| 294 |  | 3-[4-[5-[(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.276  |

10

20

30

40

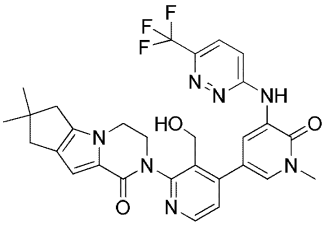
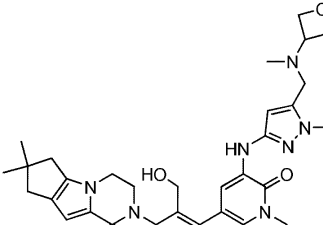
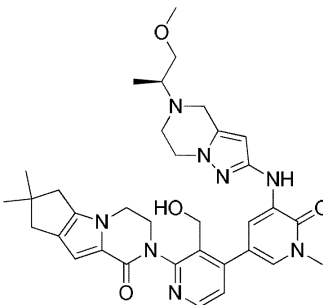
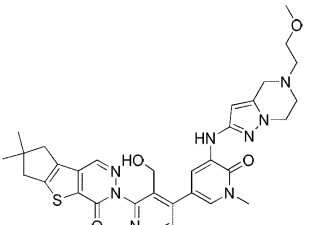
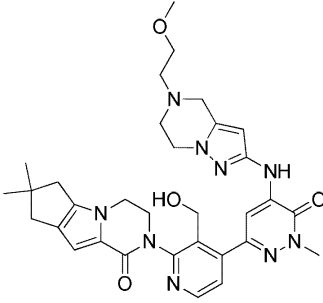
|     |  |                                                                                                                                                                                             |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 295 |  | 3-[4-[5-[(5-エチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                                            | 0.134  |
| 296 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                | 0.0193 |
| 297 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                    | 0.14   |
| 298 |  | 5-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]ピラジン-2-カルボニトリル                                                           | 0.869  |
| 299 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                                           | 2.1    |
| 300 |  | (R)-2-(3'-(ヒドロキシメチル)-5-((5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 0.024  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 301 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                                       | 1.3    |
| 302 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-[[メチル(オキセタン-3-イル)アミノ]メチル]ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                   | 0.0228 |
| 303 |   | (S)-2-(3'-(ヒドロキシメチル)-5-((5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 0.0179 |
| 304 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン                                     | 0.04   |
| 305 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                            | 0.0832 |

10

20

30

40



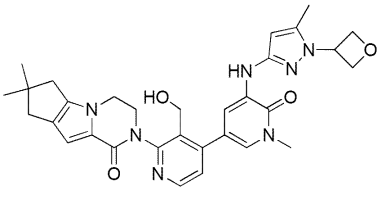
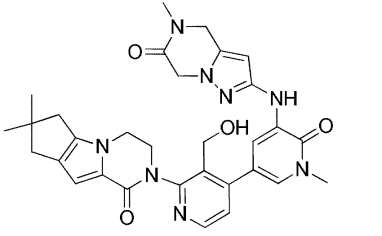
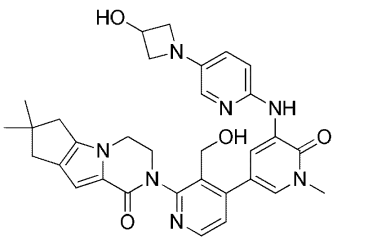
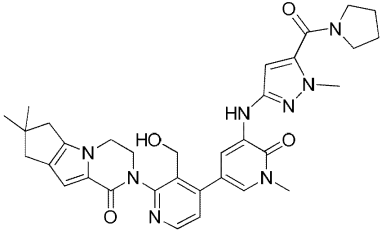
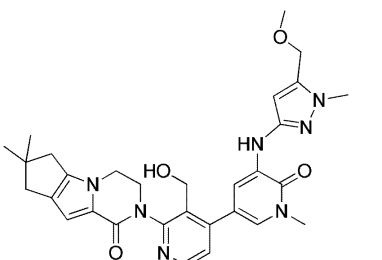
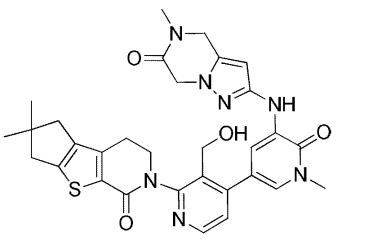
|     |  |                                                                                                                                                               |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 306 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                | 0.602  |
| 307 |  | 3-[4-[6-[(1,3-ジメチルインダゾール-5-イル)アミノ]-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                          |        |
| 308 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン  | 0.0546 |
| 309 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(3-メトキシプロピル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0398 |
| 310 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソチアゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                               | 0.119  |
| 311 |  | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                           | 0.158  |

10

20

30

40

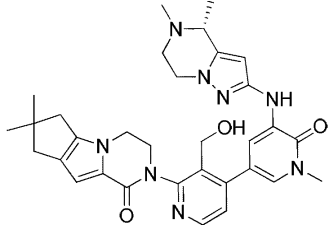
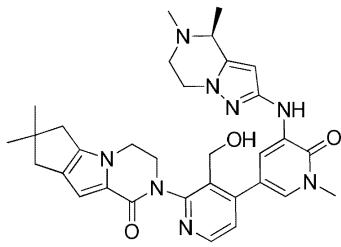
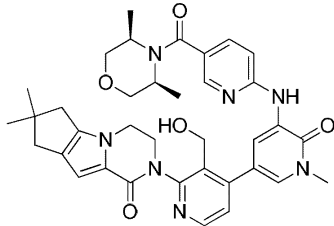
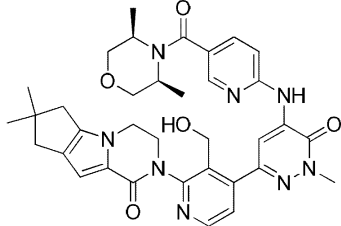
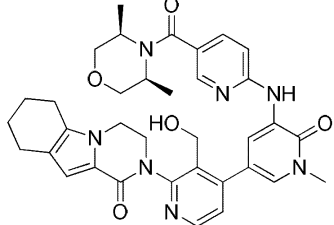
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 312 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン           | 5.6    |
| 313 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0191 |
| 314 |    | 3-[4-[5-[[5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             | 0.0446 |
| 315 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-(ピロリジン-1-カルボニル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン        | 0.015  |
| 316 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン             | 0.0202 |
| 317 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン | 0.0586 |

10

20

30

40

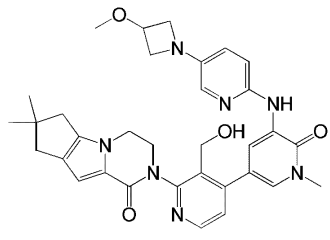
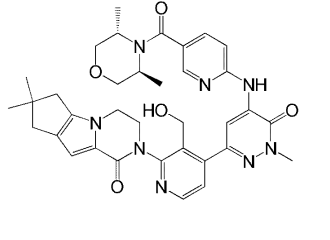
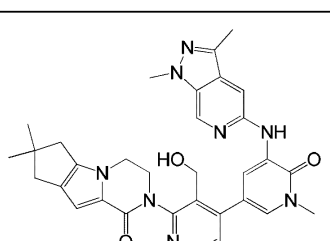
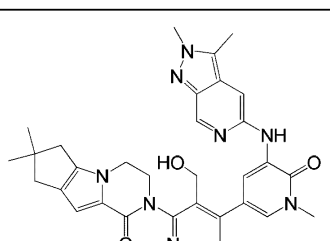
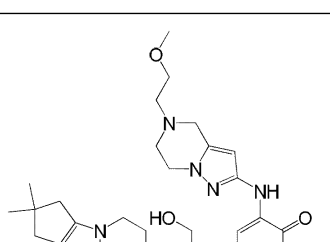
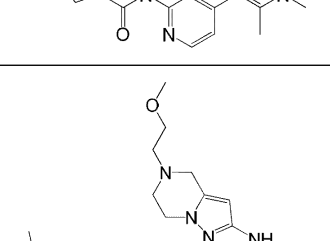
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 318 |    | (R)-2-(5-((4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 0.108  |
| 319 |    | (S)-2-(5-((4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-7,7-ジメチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン | 0.0167 |
| 320 |   | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                           | 0.0468 |
| 321 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                     | 0.112  |
| 322 |  | 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン                                         | 0.0796 |

10

20

30

40

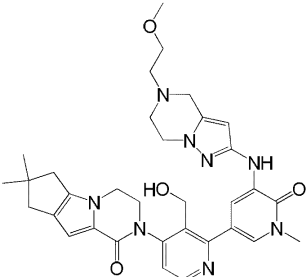
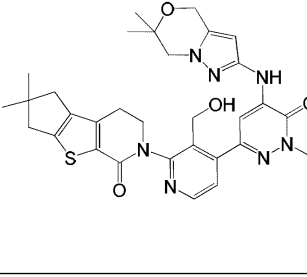
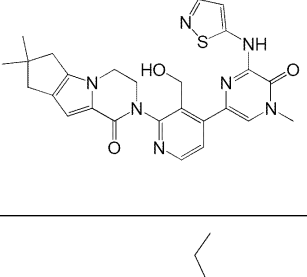
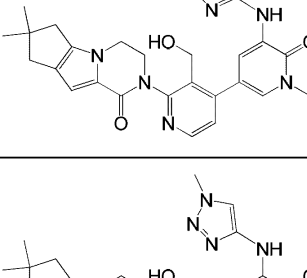
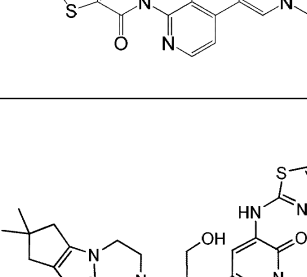
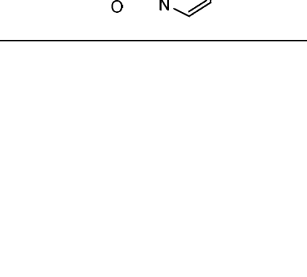
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                 |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 323 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                       | 0.279  |
| 324 |    | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン      | 0.0858 |
| 325 |    | 3-[4-[5-[(1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                      | 1.4    |
| 326 |   | 3-[4-[5-[(2,3-ジメチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                      | 1.4    |
| 327 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1,2-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 2.2    |
| 328 |  | 3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン    | 0.0124 |

10

20

30

40

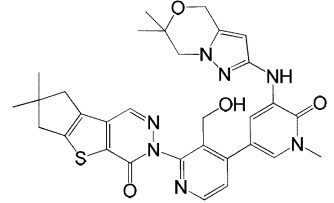
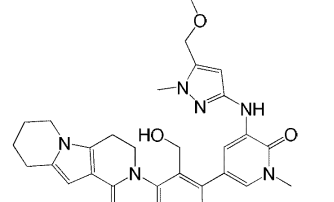
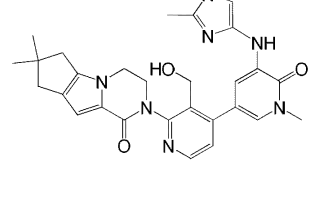
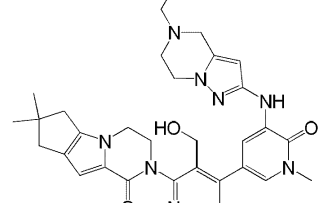
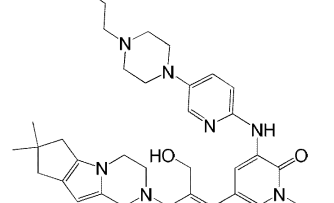
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                               |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 329 |    | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[5-[[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-4-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン  | 0.11   |
| 330 |    | 3-[4-[5-[(6,6-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン | 0.235  |
| 331 |   | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[4-メチル-6-[(3-メチルイソチアゾール-5-イル)アミノ]-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                            |        |
| 332 |  | 3-[4-[5-[(5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                        | 0.0919 |
| 333 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-c]ピリジン-4-オン                                | 0.209  |
| 334 |  | 3-[4-[5-[(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                    | 0.193  |

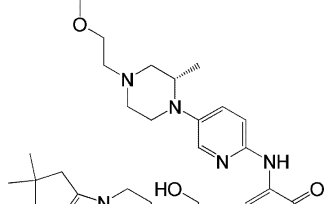
10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                  |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 335 |    | 3-[4-[5-[(6,6-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン             | 0.0528 |
| 336 |    | 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン                                     | 0.33   |
| 337 |    | 3-[4-[5-[(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                                | 0.613  |
| 338 |  | 3-[2-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-イル]プロパンニトリル | 0.0178 |
| 339 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン                 | 0.0535 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                              |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 340 |  | 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-メトキシエチル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン | 0.0207 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

10

20

30

40

50

## 【0096】

## 式 I の化合物の投与

本発明の化合物は、治療される状態に適した任意の経路によって投与し得る。適切な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）、経皮、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、膣、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。局所免疫抑制治療に関しては、化合物を、移植前に阻害剤を灌流すること又は移植片を阻害剤と接触させることを含む、病巣内投与によって投与し得る。好ましい経路は、例えば受容者の状態によって異なり得ることが認識される。化合物を経口投与する場合は、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と共に丸剤、カプセル、錠剤等として製剤化し得る。化合物を非経口投与する場合は、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に、及び、

10

## 【0097】

ヒト患者を治療する用量は、式 I 又は I I の化合物約 10 mg ～ 約 1000 mg の範囲であり得る。典型的な用量は、化合物約 100 mg ～ 約 300 mg であり得る。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝及び排泄を含む薬物動態及び薬力学的性質に依存して、1 日 1 回（Q I D）、1 日 2 回（B I D）、又はそれ以上の頻度で投与され得る。加えて、毒性因子も投与量及び投与レジメンに影響を及ぼし得る。経口投与される場合、丸剤、カプセル又は錠剤を特定の期間 1 日 1 回又はより少ない頻度で摂取し得る。レジメンは、多数の治療サイクルにわたって反復し得る。

20

## 【0098】

## 式 I 化合物を用いた治療方法

本発明の式 I の化合物は、免疫障害、心臓血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害又は神経障害などの B t k キナーゼに関連する細胞増殖、機能又は挙動の異常から生じる疾患又は障害に罹患しており、従って上記で定義された本発明の化合物の投与を含む方法によって治療され得る、ヒト又は動物患者を治療するために有用である。癌に罹患しているヒト又は動物患者も、上記で定義された本発明の化合物の投与を含む方法によって治療され得る。患者の状態は、それにより改善又は軽減され得る。

## 【0099】

式 I の化合物は、全身及び局所炎症、免疫炎症性疾患、例えば関節リウマチ、免疫抑制、臓器移植拒絶反応、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、抗好中球細胞質抗体（A N C A）血管炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、乾癬などの、哺乳動物細胞、生物又は関連する病的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療のため、並びに全般的な関節保護作用のために有用であり得る。

30

## 【0100】

本発明の方法は、また、関節炎疾患、例えば関節リウマチ、単関節関節炎、変形性関節症、痛風性関節炎、脊椎炎；ベーチェット病；敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、及び毒素ショック症候群；敗血症、外傷又は出血に続発する多臓器傷害症候群；眼障害、例えばアレルギー性結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎及び甲状腺関連眼障害；好酸球性肉芽腫；肺又は呼吸器障害、例えば喘息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、A R D S、慢性肺炎症疾患（例えば慢性閉塞性肺疾患）、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、血管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症及び肺酸素毒性；心筋、脳又は四肢の再灌流傷害；線維症、例えば嚢胞性線維症；ケロイド形成又は癒痕組織形成；アテローム性動脈硬化症；自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス（S L E）、自己免疫性甲状腺炎、多発性硬化症、一部の形態の糖尿病及びレイノー症候群；移植片拒絶障害、例えば G V H D 及び同種移植拒絶反応；慢性糸球体腎炎；炎症性腸疾患、例えば慢性炎症性腸疾患（C I B D）、クローン病、潰瘍性大腸炎及び壊死性腸炎；炎症性皮膚疾患、例えば接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬又はじん麻疹；感染に起因する発熱及び筋痛；中枢神経系又は末梢神経系炎症性障害、例えば髄膜炎、脳

40

50

炎、及び軽微な外傷に起因する脳又は脊髄損傷；シェーグレン症候群；白血球血管外遊出を含む疾患；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；抗原抗体複合体媒介性疾患；循環血液量減少性ショック；I型糖尿病；急性及び遅延型過敏症；白血球悪液質及び転移に起因する疾患状態；熱傷；顆粒球輸血関連症候群；並びにサイトカイン誘発性毒性などの疾患を治療することを含む。

#### 【0101】

本発明の方法はまた、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌及び胆道癌、腎臓癌、膵臓癌、骨髄障害、リンパ腫、ヘアリーセルの癌、口腔癌、鼻咽頭癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口の癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳及び中枢神経系の癌、ホジキン病、白血病、気管支癌、甲状腺癌、肝臓及び肝内胆管の癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫／グリア芽細胞腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓及び腎盂の癌、膀胱癌、子宮体癌、子宮頸癌、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、骨髄性白血病、口腔及び咽頭の癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、並びに絨毛結腸腺腫から選択される癌を治療することを含む。

10

#### 【0102】

本発明の方法は、再灌流傷害、すなわち組織もしくは器官が虚血期間を経験し、その後再灌流が起こる状況から生じる傷害を有する又は傷害を受けやすい被験者を治療するうえで有用性を有し得る。「虚血」という用語は、動脈血の流入の障害に起因する局所的な組織貧血を指す。一過性の虚血とそれに続く再灌流は、特徴として患部の血管の内皮を介した好中球の活性化及び遊出を生じさせる。活性化された好中球の蓄積は、次に、反応性酸素代謝産物の生成をもたらし、この反応性酸素代謝産物が関与する組織又は器官の成分を損傷する。この「再灌流傷害」という現象は、一般に血管発作（全虚血及び局所虚血を含む）、出血性ショック、心筋虚血又は心筋梗塞、臓器移植及び脳血管攣縮などの状態に関連する。例を挙げると、再灌流傷害は、一度血液の受け入れを止められた心臓が再灌流し始める、心臓バイパス手術の終了時又は心停止の間に起こる。Btk活性の阻害は、そのような状況における再灌流傷害の量の低減を生じさせ得ると期待される。

20

30

#### 【0103】

薬学的製剤

ヒトを含む哺乳動物の治療処置に本発明の化合物を使用するために、本発明の化合物は通常、標準的な医薬慣例に従って薬学的組成物として製剤化される。本発明のこの態様によれば、本発明の化合物を薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に含有する薬学的組成物が提供される。

#### 【0104】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水等の材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は一般に、哺乳動物に投与するのに安全であると当業者によって認められた（GRAS）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水及び水中で可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒などの非毒性水性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えばPEG400、PEG300）等及びそれらの混合物が含まれる。製剤はまた、薬物（すなわち本発明の化合物又はその薬学的組成物）の洗練された体裁を与えるため又は医薬品（すなわち医薬）の製造を助けるために一又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料、香味料及び他の公知の添加剤も含有し得る。

40

50



## 【0105】

製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、バルク原薬（すなわち本発明の化合物又は安定化された形態の本発明の化合物（例えばシクロデキストリン誘導体又は他の公知の複合体形成剤との複合体）を、上述した賦形剤の一又は複数の存在下で適切な溶媒に溶解する。本発明の化合物は、典型的には医薬剤形に製剤化され、薬物の容易に制御可能な投与量を提供し、患者が処方されたレジメンを順守することを可能にする。

## 【0106】

適用のための薬学的組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に依存して様々な方法で包装され得る。一般に、配給のための製品は、適切な形態の薬学的製剤がその中に収められた容器を含む。適切な容器は当業者に周知であり、ビン（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属円筒等のような材料を含む。容器はまた、包装の内容物の不注意な開封を防ぐために不正開封防止の仕組みも含み得る。加えて、容器には、容器の内容物を記載するラベルがその表面に貼付される。ラベルはまた、適切な警告も含み得る。

10

## 【0107】

本発明の化合物の薬学的製剤は、様々な投与経路及び投与のタイプに合わせて調製され得る。例えば、所望の程度の純度を有する式 I 又は I I の化合物は、場合により、凍結乾燥製剤、破碎粉末又は水溶液の形態で、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合してもよい（Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)16版, Osol, A編）。製剤化は、適切な pH で周囲温度にて、及び所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち使用される投与量及び濃度で受容者に非毒性である担体と混合することによって実施され得る。製剤の pH は、主として特定の使用及び化合物の濃度に依存するが、約 3 ～ 約 8 の範囲であり得る。pH 5 の酢酸緩衝液中の製剤は適切な実施態様である。

20

## 【0108】

化合物は通常、固体組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存することができる。

## 【0109】

本発明の薬学的組成物は、良質の医療のための原則と一致する方法で、すなわち量、濃度、スケジュール、経過、ビヒクル及び投与経路で製剤化され、用量決定され、投与される。これに関連して考慮する因子には、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、製剤の送達部位、投与方法、投与の日程計画、及び医師に公知の他の因子が含まれる。投与される化合物の「治療有効量」はそのような考慮によって決定され、過増殖性障害を改善する又は治療するのに必要な最小量である。

30

## 【0110】

一般的な提案として、各用量につき非経口投与される阻害剤の初期医薬的有效量は、約 0.01 ～ 1000 mg / kg の範囲、すなわち 1 日当たり患者の体重 1 kg につき約 0.1 ～ 20 mg の範囲内であり、使用される化合物の典型的な初期範囲は 0.3 ～ 15 mg / kg / 日である。

## 【0111】

許容される希釈剤、担体、賦形剤及び安定剤は、使用される投与量及び濃度で受容者に非毒性であり、緩衝剤、例えばリン酸、クエン酸及び他の有機酸；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（例えば塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及び m-クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリシン；グルコース、マンノースもしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類及び他の炭水化物；キレート剤、例えば EDTA；糖類、例えばスクロース、マンニトール

40

50

ル、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属錯体（例えば亜鉛タンパク質錯体）；並びに／又は非イオン性界面活性剤、例えばTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）もしくはポリエチレングリコール（PEG）が含まれる。活性医薬成分はまた、例えばコアセルベーション技術によって又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、コロイド状薬物送達システム（例えばリポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中又はマクロエマルジョン中の、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メタクリル酸メチル）マイクロカプセルに封入し得る。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)16版, 0sol, A編に開示されている。

10

#### 【0112】

式Iの化合物の持続放出調合剤を調製することができる。持続放出調合剤の好適な例には、式Iの化合物を含有する固形疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは造形物品、例えば、薄膜、又はマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3773919号）、L-グルタミン酸及びγ-エチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニルコポリマー、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOSIT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なミクロスフェア）並びにポリ-D-（-）3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

20

#### 【0113】

製剤は、本明細書で詳述する投与経路に適するものを含む。製剤は、好都合に単位剤形で提供することができ、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。技術及び製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。そのような方法は、活性成分を、一又は複数の副成分を構成する担体と混合する段階を含む。一般に製剤は、活性成分を液体担体又は微粉化した固体担体又はその両方と均一かつ密接に混合し、次に、必要な場合は、生成物を成形することによって調製される。

#### 【0114】

経口投与に適する式Iの化合物の製剤は、各々が所定量の式Iの化合物を含有する丸剤、カプセル、カシェ剤又は錠剤などの個別単位として調製され得る。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤又は分散剤と混合して、適切な機械で圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末活性成分の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤は、場合により被覆するか又は割線を入れてもよく、また場合により活性成分の持続放出又は制御放出を提供するように製剤化される。錠剤、トロッチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油世懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、ハードもしくはソフトカプセル、例えばゼラチンカプセル、シロップ剤又はエリキシル剤が経口使用のために調製され得る。経口使用を意図する式Iの化合物の製剤は、薬学的組成物の製造のための当分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び防腐剤を含む一又は複数の作用物質を含有し得る。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有する錠剤は許容される。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又は炭酸ナトリウム、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、例えばトウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；及び潤滑剤、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。錠剤は被覆されていなくてもよく、又は消化管での崩壊及び吸着を遅らせ、それにより長期間にわたって持続的な作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む公知の技術によって被覆され得る。例えば、時

30

40

50

間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを単独で又はワックスと共に使用し得る。

#### 【0115】

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは、例えば 0.075～20% w/w の量で活性成分を含有する局所軟膏又はクリームとして施用される。軟膏として製剤化する場合は、活性成分をパラフィン系又は水混和性の軟膏基剤と共に使用し得る。あるいは、活性成分を水中油型クリーム基剤と共にクリームに製剤化し得る。所望する場合は、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち 2 個又はそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン 1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール (PEG 400 を含む)、並びにそれらの混合物を含み得る。局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を介した活性成分の吸収又は浸透を促進する化合物を含み得る。そのような皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルホキシド及び関連する類似体が含まれる。本発明の乳剤の油相は、公知の成分から公知の方法で構成され得る。油相は単に乳化剤だけを含んでもよいが、望ましくは、少なくとも 1 つの乳化剤と、脂肪又は油又は脂肪と油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。合わせて考慮すると、安定剤を伴う又は伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは油脂と共に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳化安定剤には、Tween (登録商標) 60、Span (登録商標) 80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

#### 【0116】

式 I の化合物の水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合して活性物質を含有する。そのような賦形剤には、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、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ゴム、並びに分散剤又は湿潤剤、例えば天然のホスファチド (例えばレシチン)、アルキレンオキシドと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)、エチレンオキシドと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)、エチレンオキシドと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 (例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン) が含まれる。水性懸濁剤はまた、一又は複数の防腐剤、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、一又は複数の着色剤、一又は複数の香料及び一又は複数の甘味料、例えばスクロース又はサッカリンを含有し得る。

#### 【0117】

式 I の化合物の薬学的組成物は、無菌注射可能な水性又は油脂性懸濁液などの無菌注射剤の形態でもよい。この懸濁液は、上述した好適な分散剤又は湿潤剤、及び懸濁化剤を使用して、既知の当技術分野に従って製剤化してよい。無菌注射剤は、1, 3-ブタンジオール溶液などの非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液でもよく、凍結乾燥粉末として調製してもよい。許容されるビヒクル及び溶媒のうち、水、リンガー溶液、及び生理食塩液を用いることができる。更に、無菌固定油を、溶媒又は懸濁媒体として従来から用いることができる。このために、任意の無菌性の固定油、例えば合成モノグリセリド又はジグリセリドを用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調合に使用することができる。

#### 【0118】

担体材と組み合わせて単一剤形を製造することができる活性成分の量は、治療する宿主及び特定の投与形式に応じて変えることになる。例えば、ヒトへの経口投与向けの徐放性製剤は、およそ 1～1000 mg の活物質を、全組成の約 5 から約 95% (重量：重量) で変わり得る、適当且つ好都合な量の担体材と調合して含有してよい。薬学的組成物を調

10

20

30

40

50

製して、投与向けに容易に測定できる量を提供できる。例えば、静脈内注入向けの水溶液は、溶液1ミリリットルあたり約3～500 $\mu$ gの活性成分を含有して、好適な量を約30mL/hrの速度で注入できるようにしてよい。

#### 【0119】

非経口投与に好適な製剤には、水性及び非水性無菌注射溶液が含まれ、これらは酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、及び製剤を、対象とする受容者の血液と等浸透圧にさせる溶質を含有してよく、水性及び非水性無菌懸濁液は、懸濁化剤及び増粘剤を含んでもよい。

#### 【0120】

眼への局所投与に好適な製剤には点眼薬も含まれ、活性成分が、活性成分に好適な担体、特に水性溶媒に溶解又は懸濁している。活性成分は、好ましくは、このような製剤中に、約0.5～20%w/w、例えば約0.5～10%w/w、例えば約1.5%w/wの濃度で存在する。

#### 【0121】

口への局所投与に好適な製剤には、フレーバーベースで活性成分（通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント）を含むロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアなど、不活性ベースで活性成分を含むパステル剤；並びに好適な液体担体中に活性成分を含む口内洗浄液が含まれる。

#### 【0122】

直腸投与向けの製剤は、例えばココアバター又はサリチル酸塩を含む好適な塩基を含有する座薬として提示してよい。

#### 【0123】

肺内投与又は経鼻投与に好適な製剤は、例えば0.1～500ミクロンの範囲の粒径を有し（0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロンなどのミクロン単位で0.1～500ミクロンの範囲の粒径を含む）、鼻道を通す急速吸入によって、又は口を通す吸入によって投与して肺胞嚢に到達させる。好適な製剤は、水性又は油性活性成分溶液を含む。エアゾール又は乾燥粉末投与に好適な製剤は、従来からの方法に従って調製でき、他の治療薬、例えば下記の障害の治療又は予防にこれまで使用された化合物と一緒に送達してよい。

#### 【0124】

腔内投与に好適な製剤は、活性成分に加えて、適当であると当技術分野で知られている該担体も含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提示してよい。

#### 【0125】

製剤は、単位用量又は複数用量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルにパッケージングしてよく、冷凍乾燥した（凍結乾燥した）状態で保存でき、使用直前に注射用の無菌液体担体、例えば水を添加するだけで済む。即席注射溶液及び懸濁液を、前記の種類の無菌紛体、顆粒及び錠剤から調製する。好ましい単位剤形は、本明細書において上に列挙するような活性成分の1日用量又は1日分割用量（unit daily sub-dose）、又はその適当な画分を含有するものである。

#### 【0126】

本発明は、更に、上記に定義された少なくとも1種の活性成分をその獣医用担体と共に含む獣医用組成物を提供する。獣医用担体は、組成物を投与する目的に有用な物質であり、その他の場合は不活性である、又は獣医技術分野で許容され、活性成分と適合する固体、液体又は気体の物質であってよい。これらの獣医用組成物は、非経口的に、経口的に、又は他の任意の所望の経路によって投与できる。

#### 【0127】

#### 併用療法

式Iの化合物は、炎症又は過増殖性障害（例えば癌）などの本明細書で述べる疾患又は障害の治療のために、単独で又は他の治療薬と組み合わせて使用し得る。特定の実施態様では、式Iの化合物を、医薬配合製剤又は併用療法としての投与レジメンにおいて、抗

10

20

30

40

50

症もしくは抗過剰増殖特性を有するか又は炎症、免疫応答障害もしくは過増殖性障害（例えば癌）を治療するために有用な、付加的な第二の治療化合物と組み合わせる。付加的な治療化合物は、抗炎症薬、免疫調節薬、化学療法剤、アポトーシス促進剤、向神経因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス薬、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、及び免疫不全障害を治療するための薬剤であり得る。第二治療薬はNSAID抗炎症薬であり得る。第二治療薬は化学療法剤であり得る。医薬配合製剤又は投与レジメンの第二の化合物は、互いに悪影響を及ぼさないように、好ましくは式Iの化合物に対して補完的な活性を有する。そのような化合物は、意図する目的のために有効な量で組み合わせられて適切に存在する。1つの実施態様では、本発明の組成物は、NSAIDなどの治療薬と組み合わせ、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又はその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを含有する。

10

#### 【0128】

併用療法は、同時又は逐次レジメンとして投与され得る。逐次的に投与される場合は、組合せを2回又はそれ以上の投与で投与し得る。併用投与には、別々の製剤又は単一薬学的製剤を使用する同時投与、及び何れかの順序での連続投与が含まれ、ここで好ましくは、両方（又は全部）の活性薬剤が同時にそれらの生物学的活性を及ぼす期間が存在する。

#### 【0129】

上記同時投与薬剤のいずれかについての適切な投与量は、現在使用されている投与量であり、新たに同定された作用物質及び他の治療薬又は処置の組合せ作用（相乗作用）に起因して低減され得る。

20

#### 【0130】

併用療法は、「相乗作用」をもたらす場合があり、「相乗作用性」であると証明され得る、すなわち活性成分を一緒に使用した場合に達成される作用は、化合物を別々に使用することから生じる作用の合計よりも大きい。相乗作用は、活性成分が、（1）共製剤され、配合単位投与製剤中で同時に投与もしくは送達される；（2）別々の製剤として交互にもしくは並行して送達される；又は（3）何らかの他のレジメンによって送達される場合に達成され得る。交互の療法で送達される場合は、化合物が、例えば別々の注射器での異なる注射、別々の丸剤もしくはカプセル、又は別々の注入によって、逐次的に投与又は送達される場合に達成され得る。一般に、交互の療法の間は、各々の活性成分の有効投与量を逐次的に、すなわち連続的に投与するが、併用療法では、2つ又はそれ以上の活性成分の有効投与量を一緒に投与する。

30

#### 【0131】

療法の特定の実施態様において、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝体、又は薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグは、他の治療薬、ホルモン剤又は抗体医薬、例えば、本明細書に記載のもの、並びに外科的療法及び放射線療法と組み合わせてもよい。したがって、本発明による併用療法は、少なくとも1種の式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝体、又は薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグの投与と、少なくとも1種の他の癌治療法の使用を含む。式Iの（1つ又は複数の）化合物及び他の薬剤として活性な（1つ又は複数の）治療薬の量並びに投与の相対的タイミングが、所望の併用療法効果を実現するために選択されるであろう。

40

#### 【0132】

式Iの化合物の代謝産物

本明細書で述べる式Iの化合物のインビボ代謝産物も本発明の範囲に含まれる。そのような産物は、例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等から生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間哺乳動物と接触させることを含む工程によって生成される化合物を含む、式Iの化合物の代謝産物を包含する。

#### 【0133】

50

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射性標識された（例えば $^{14}\text{C}$ 又は $^3\text{H}$ ）同位体を調製し、それを検出可能な用量（例えば約 $0.5\text{ mg/kg}$ を上回る）でラット、マウス、モルモット、サル又はヒトなどの動物に非経口投与して、代謝が起こるのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）放置し、その変換産物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することによって同定される。これらの産物は標識されているので容易に単離される（他は、代謝産物中に残存するエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は従来の方法で、例えばMS、LC/MS又はNMR分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝試験と同じ方法で行われる。代謝産物は、それらがインビボで他の形で見出されない限り、本発明の化合物の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

10

#### 【0134】

##### 製造品

本発明の別の実施態様において、上記の疾患又は障害の治療に有用な材料を含有する、製造品、又は「キット」を提供する。一実施態様において、キットは、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝体、又は薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを含む容器を備える。キットは、容器に貼られた、又は付随するラベル又は添付文書を更に含んでもよい。用語「添付文書」は、治療薬のコマーシャルパッケージに普通含まれる使用のための指示書を指すために使用し、これには表示、取扱い方法、投薬量、投与、該治療薬の取扱いに関する禁忌及び／又は注意事項についての情報が含まれる。好適な容器には、例えば、瓶、バイアル、注射器、ブリスターパックなどが挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチックなど、様々な材料から作製することができる。容器は、状態を治療する上で効果的な、式Iの化合物又はその製剤を入れることができ、無菌のアクセスポートを有してよい（例えば、容器は、静脈注射用溶液の袋でも、皮下注射針によって突き刺し可能なストッパー付きのバイアルでもよい）。組成物中の少なくとも1種の活性剤は、式Iの化合物である。ラベル又は添付文書は、組成物が、癌などの選ばれた状態を治療するために使用されることを示す。更に、ラベル又は添付文書は、治療を受ける患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心臓肥大、疼痛、偏頭痛又は神経外傷性疾患（neurotraumatic disease）もしくはその事象などの障害を患っている者であることを示すことができる。一実施態様において、ラベル又は添付文書は、式Iの化合物を含む組成物が、異常細胞成長が原因で生じる障害を治療するために使用できることを示す。ラベル又は添付文書は、組成物が、他の障害を治療するために使用できることも示し得る。あるいは、又はそれに加えて、製造品は、薬学的に許容可能な緩衝剤、例えば注射用静菌性水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロース溶液を含む第2の容器を更に含むことがある。他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、及び注射器など、商業的及びユーザー観点から他の望ましい材料を更に含んでもよい。

20

30

#### 【0135】

キットは、式Iの化合物を投与するための指示書及び、存在する場合、第2の薬学的製剤を更に含むことができる。例えば、キットが、式Iの化合物を含む第1の組成物及び第2の薬学的製剤を含む場合、キットは、第1及び第2の薬学的組成物を、それらを必要としている患者に、同時に、連続的に、又は別々に投与するための指示書を更に含んでもよい。

40

#### 【0136】

別の一実施態様において、キットは、錠剤又はカプセル剤など、式Iの化合物の固形経口形態の送達に好適である。このようなキットは、好ましくは、複数の単位投薬量を含む。該キットは、意図する使用順に配置された投薬量を有するカードを含むことができる。このようなキットの例は「ブリスターパック」である。ブリスターパックは、パッケージング産業でよく知られており、医薬単位剤形のパッケージングに広範に使用されている。所望に応じて、例えば、数字、文字、もしくは他のマークの形態で、又は投薬量を投与することができる治療スケジュールの日を指定するカレンダー挿入物で記憶補助を提供できる。

50

## 【0137】

一実施態様によれば、キットは、(a)中に式Iの化合物を含有する第1の容器；及び任意選択により(b)抗過剰増殖性活動を有する第2の化合物を含む第2の薬学的製剤の中に含有する第2の容器を含んでよい。あるいは、又はそれに加えて、キットは、薬学的に許容可能な緩衝剤、例えば注射用静菌性水(BWF I)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロース溶液を含む第3の容器を更に含んでよい。他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、及び注射器など、商業的及びユーザー観点から他の望ましい材料を更に含んでもよい。

## 【0138】

キットが式Iの組成物及び第二の治療剤を含む、ある他の実施態様において、キットは、分割した瓶、又は分割したホイルパッケージなど、分離した組成物を含有するための容器を備えることができるが、分離した組成物を単一の未分割容器内に含有させることもできる。典型的に、キットは、分離した成分を投与するための指示書を含む。キット形態は、分離した成分を異なる剤形(例えば、経口及び非経口)で投与することが好ましいとき、分離した成分を異なる投与間隔で投与するとき、又は組み合わせの個別の成分の滴定が処方医師によって望まれるとき、特に有利である。

## 【0139】

## 式I化合物の調製

式Iの化合物は、特に本明細書に含まれる説明に照らして、化学分野において周知のプロセス、及び、各々が明白に出典明示により本明細書に援用される、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, 例えば第3巻; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)に記載されている他の複素環に関する工程と類似のプロセスを含む合成経路によって合成され得る。出発物質は、一般にAldrich Chemicals (Milwaukee, WI)などの商業的供給源から入手可能であるか、又は当業者に周知の方法を用いて容易に調製される(例えば、Louis F. Fieser 及び Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-23巻, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), 又は Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl.編. Springer-Verlag, Berlin, 補遺を含む(Beilsteinオンラインデータベースからも利用可能)を使用して容易に調製される)。

## 【0140】

式I化合物及び必要な試薬及び中間体を合成する上で有用な合成化学変換及び保護基方法論(保護及び脱保護)は、当技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版., John Wiley and Sons (1999); 及び L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、及びその後続版に記載されているものが含まれる。

## 【0141】

式Iの化合物は、単独に、又は少なくとも2個、例えば5~1000個の化合物、もしくは10~100個の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製できる。式Iの化合物のライブラリーは、「スプリット&ミックス」の組み合わせ法によって、又は液相もしくは固相化学のいずれかを使用する複数の平行合成によって、当業者に知られている手順によって調製することができる。したがって、本発明のさらなる態様によれば、少なくとも2個の化合物を含む化合物ライブラリー、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

## 【0142】

図及び実施例は、式I化合物を調製するための例示的方法を提供する。他の合成経路を利用して式I化合物を合成できることを当業者なら理解するであろう。特定の出発物質及び試薬を、図及び実施例に示し、論じているが、他の出発物質及び試薬と容易に置き換えて、様々な誘導体及び／又は反応条件を得ることができる。更に、記載の方法によって調製される例示的化合物の多くが、当業者に周知の従来の化学を利用して本開示を照らして

、更に改変することが可能である。

#### 【0143】

式 I の化合物を調製する上で、中間体の離れている官能基 (remote functionality) (例えば、第 1 級又は第 2 級アミン) の保護が必要なことがある。このような保護の必要性は、離れている官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変わってくる。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz) 及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。このような保護の必要性は、当業者により容易に決定される。保護基及びそれらの使用の一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991 を参照されたい。

10

#### 【0144】

式 I 化合物の調製に有用な実験手順、中間体及び試薬は、その全体が出典明示により援用される 2011 年 5 月 6 日出願の米国特許出願第 13/102720 号、「PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE」を参照することができる。

#### 【0145】

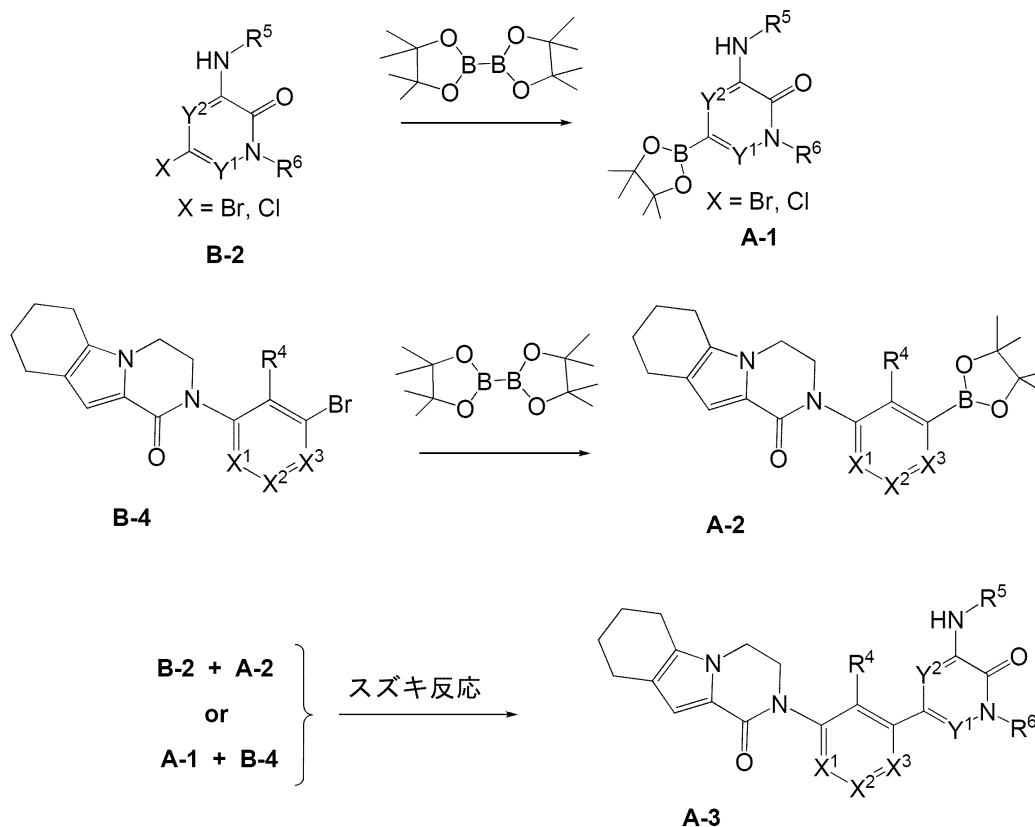
図 1～24 は、式 I 化合物 101～124 の例示的实施態様の合成を記載しており、これらは実施例 101～124 に更に完全に記載され、他の式 I 化合物の調製に有用である可能性がある。

#### 【0146】

20

一般の調製方法

基本手順：スズキカップリング



30

40

#### 【0147】

スズキ型カップリング反応は、炭素-炭素結合を形成して、A-3 などの式 I 化合物及び中間体の環に付けるのに有用である (Suzuki (1991) *Pure Appl. Chem.* 63:419-422; Miyaura and Suzuki (1979) *Chem. Reviews* 95(7):2457-2483; Suzuki (1999) *J. Organometal. Chem.* 576:147-168)。スズキカップリングは、B-2 又は B-4 などのハロゲン化ヘテロアリールと、A-1 又は A-2 などのボロン酸とのパラジウム介在クロスカップ

50



リング反応である。例えば、B-2は、約1.5当量の4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビー(1, 3, 2-ジオキサボロラン)と組み合わせて、水に溶けて1モル液とした約3当量の炭酸ナトリウム及び等容積のアセトニトリルに溶解してよい。触媒量又はそれ以上の低原子価パラジウム試薬、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドを添加する。場合によっては、炭酸ナトリウムの代わりに酢酸カリウムを使用して水相のpHを調節する。次いで、反応を、10~30分間、加圧下、マイクロ波反応器(Biotage AB, Uppsala, Sweden)中で、約140~150℃に加熱する。内容物を酢酸エチル又は別の有機溶媒で抽出する。有機相を蒸発させた後、ホウ素エステルA-1をシリカ上で、又は逆相HPLCによって精製してよい。置換基は、記載の通り、又はそれらの保護された形態もしくはは

10

#### 【0148】

B-2及びA-2の、又はA-1及びB-4のスズキカップリングは、式I化合物又は中間体A-3を生成する。ボロン酸エステル(又は酸)(1.5当量)A-1又はA-2、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.05当量)などのパラジウム触媒を、アセトニトリルに溶けたハロ中間体(1当量)B-2又はB-4及び1Mの炭酸ナトリウム水溶液(アセトニトリルと等容積)の混合物に添加する。反応混合物を、約15分間、マイクロ波中、約150℃まで加熱する。LC/MSは、反応完了時に示す。水を混合物に添加し、沈降した生成物を濾過し、HPLCによって精製して生成物A-3を生産する。置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ は、記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、又はそれらの保護された形態もしくはは前駆体でよい。

20

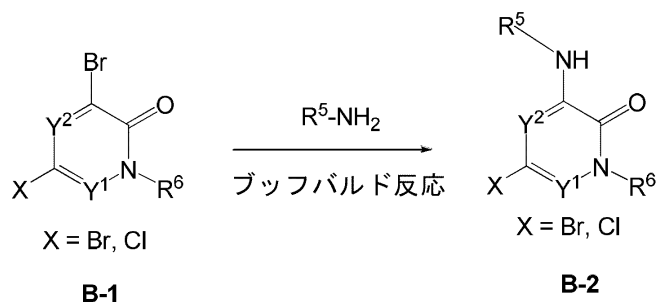
#### 【0149】

様々なパラジウム触媒がスズキカップリングステップの間に使用できる。様々な低原子価のPd(II)及びPd(0)触媒、例えばPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Pd(t-Bu)<sub>3</sub>、PdCl<sub>2</sub>dppf、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>、Pd(DIPHO)<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd(Bipy)、[PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(フリル)<sub>3</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[P(フリル)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、及びカプセル化した触媒PdEnCat(商標)30、PdEnCat(商標)TPP30、及びPd(II)EnCat(商標)BINAP30(US2004/0254066)をスズキカップリング反応で使用することができる。

30

#### 【0150】

基本手順：ブッフバルド反応



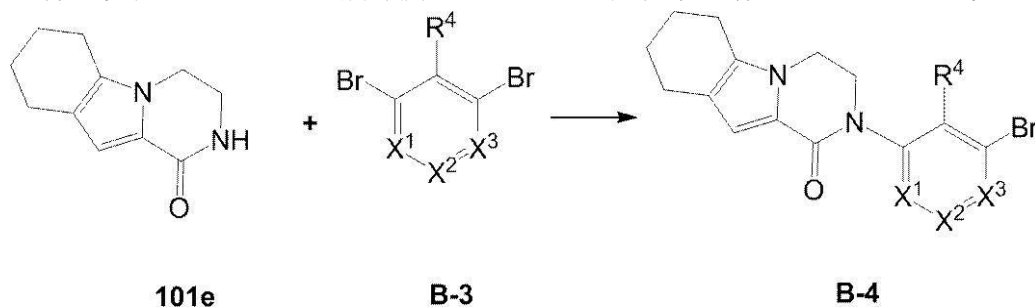
40

#### 【0151】

ブッフバルド反応は、6-ブロモ中間体B-1をアミノ化するのに有用である(Wolf及びBuchwald(2004)Org. Synth. Coll. 10巻:423頁; Paulら(1994)Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969~

50

5970頁)。ハロ中間体B-1のDMF溶液に、適当なアミン $R^5-NH_2$  (200mol%)、 $Cs_2CO_3$  (50mol%)、 $Pd_2(dba)_3$  (5mol%)、及び4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(Xantphos、CAS登録番号161265-03-8、10mol%)を添加する。反応を、約30分間、加圧下、マイクロ波反応器(Biotage AB、Uppsala、Sweden)中で、約110℃まで加熱する。得られる溶液を*in vacuo*で濃縮してB-2を得る。他のパラジウム触媒及びホスフィン配位子も有用なことがある。



10

## 【0152】

N-ヘテロアリールアミド中間体B-4も、ブッフバルド条件下で、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロプラジノ[1, 2-a]インドール-1H(2H)-オン(101e)などの環状アミド中間体( $R^7$ )及びヘテロアリールジブロミドB-3によって調製できる。

20

## 【0153】

## 分離方法

式I化合物を調製する方法において、反応生成物を互いに、及び／又は出発物質から分離することが有利なことがある。各ステップ又は一連のステップの所望の生成物は、分離及び／又は精製して、当技術分野で共通の技術によって所望の均一度にする。典型的に、このような分離は、多相抽出、溶媒又は溶媒混合液からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを要する。クロマトグラフィーには、例えば：逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換：高、中及び低圧液体クロマトグラフィー法並びに装置；小型分析；疑似移動床(SMB)及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小型の薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術などの多くの任意の方法を挙げることができる。

30

## 【0154】

別の部類の分離方法は、混合物を選択した試薬で処置して、所望の生成物、未反応の出発物質、反応副産物などに結合させる、又はそうでなければ分離可能にすることを含む。このような試薬には、活性炭素、分子篩、イオン交換媒体などの吸着剤又は吸収剤が挙げられる。あるいは、試薬は、塩基性物質の場合には酸、酸性物質の場合には塩基、結合試薬、例えば抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤、例えばクラウンエーテル、液-液イオン抽出試薬(LIX)などでよい。適当な分離方法の選択は、関与する材料の性質、例えば沸点及び蒸留及び昇華における分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の有無、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中での材料の安定性などに応じる。

## 【0155】

ジアステレオ異性体混合物は、当業者に周知の方法によって、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別結晶によって、それらの物理化学的違いに基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離できる。鏡像異性体は、適当な光学活性化合物(例えば、キラルアルコール又はモシャー(Mosher)酸クロリドなどのキラル補助基)との反応によって鏡像異性体混合物をジアステレオ異性体混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換する(例えば、加水分解することによって、分離できる。また、いくつかの本発明の化合物は、アトロプ異性体(例えば、置換ビアリール)でもよく、これらは本発明の一部と見なされる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムを使用して分離することもできる。

40

## 【0156】

50

単一立体異性体、例えば鏡像異性体は、実質的にその立体異性体を含まず、光学的に活性な分割剤を使用するジアステレオマーの形成などの方法を用いたラセミ混合物の分解能によって得ることができる (Elieil, E. 及び Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc.、New York、1994; Lochmuller, C. H.、(1975) J. Chromatogr.、113 (3) : 283~302 頁)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物とのイオン性、ジアステレオマー塩の形成、及び分別結晶又は他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬によるジアステレオ異性体化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに (3) 直接のキラル条件下での実質的に純粋な又は富化された立体異性体の分離を含む任意の好適な方法によって分離し、単離することができる。以下を参照のこと：「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」、Irving W. Wainer, Ed.、Marcel Dekker, Inc.、New York (1993)。

#### 【0157】

方法 (1) の下、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基、例えば、ブルシン、キニン、エフェドリン、ストリキニーネ、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -フェニルエチルアミン (アンフェタミン) などと、カルボン酸及びスルホン酸などの酸性の官能基を保有する不斉化合物との反応によって形成され得る。ジアステレオマー塩は、分別結晶又はイオン性クロマトグラフィーによって分離するように誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離では、キラルカルボン酸又はスルホン酸、例えば、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、又は乳酸の添加によって、ジアステレオマー塩の形成をもたらすことができる。

#### 【0158】

あるいは、方法 (2) によって、分割する基質を、キラル化合物の 1 つの鏡像異性体と反応させて、ジアステレオマー対を形成する (E. 及び Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc.、1994、322 頁)。ジアステレオ異性体化合物は、不斉化合物と、鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えば、メンチル誘導体とを反応させることによって形成することができ、後続してジアステレオ異性体を分離し、加水分解して、純粋な、又は富化された鏡像異性体が生産される。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物の、メンチルエステルなどのキラルエステル、例えば、(-) メンチルクロロギ酸エステルを、塩基の存在下で、又はモシャーエステル、 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル) フェニルアセテート (Jacob III, J. Org. Chem. (1982) 47 : 4165) を作製し、2 つのアトロプ異性鏡像異性体又はジアステレオ異性体の存在について  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを分析することを含む。アトロプ異性体化合物の安定性ジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチルイソキノリンを分離する方法に従って、順相及び逆相クロマトグラフィーによって分離及び単離され得る (WO 96/15111)。方法 (3) によって、2 つの鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル定常相を用いるクロマトグラフィーによって分離することができる (「Chiral Liquid Chromatography」、(1989) W. J. Lough, 編、Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr.、(1990) 513 : 375~378 頁)。富化される、又は精製された鏡像異性体は、旋光度及び円偏光二色性など、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を区別するために用いられる方法によって、区別することができる。

#### 【実施例】

#### 【0159】

(実施例 101a)

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

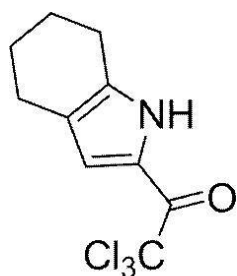
10

20

30

40

50

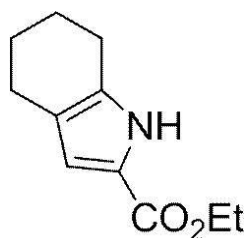
**101a**

磁気攪拌機、冷却器及び窒素吹込口を装着した100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール(3.00 g、24.8 mmol)、トリクロロアセチルクロリド(13.5 g、74.4 mmol)及び1, 2-ジクロロエタン(50 mL)を仕込んだ。溶液を85℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮して、2, 2, 2-トリクロロ-1-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)エタノン101aを黒色半固体として収率100%(6.50 g)で得た：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.62 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 266.0 (M+H)

【0160】

(実施例101b)

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

**101b**

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、101a(6.50 g、24.8 mmol)、ナトリウムエトキシド(17.0 mg、0.25 mmol)及びエタノール(40 mL)を仕込んだ。溶液を室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート101bを茶褐色固体として収率100%(4.80 g)で得た：融点70~72℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.85 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ESI+) m/z 194.1 (M+H)

【0161】

(実施例101c)

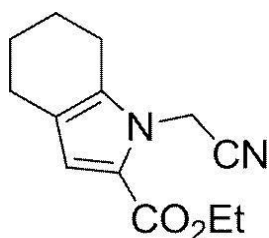
エチル1-(シアノメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート101c

10

20

30

40

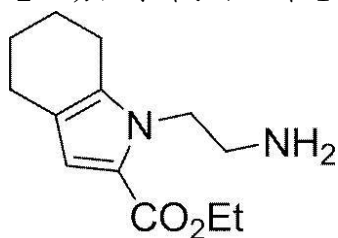
**101c**

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した125 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、101b (5.76 g、29.8 mmol) 及びDMF (50 mL) を仕込んだ。溶液を氷浴を用いて0℃に冷却した。NaH (鉱油中60%分散液、1.43 g、35.8 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その後、ブromoアセトニトリル (1.43 g、35.8 mmol) を加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (150 mL) と水 (450 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル1-(シアノメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート101cを黄色半固体として収率55% (3.80 g) で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ESI+) m/z 233.1 (M+H)

**【0162】**

(実施例101d)

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

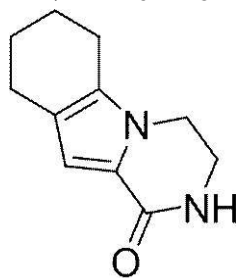
**101d**

200 mLのパール反応ボトルを窒素でパージし、炭素担持10%パラジウム (50%含水、1.28 g 乾燥重量)、101c (3.00 g、12.9 mmol)、12%塩酸 (6.5 mL、25 mmol)、酢酸エチル (60 mL) 及びエタノール (40 mL) を仕込んだ。ボトルをパール水素化装置に装着し、排気し、50 psi 圧となるよう水素ガスを仕込み、6時間振盪した。この後、水素を排気し、窒素をボトル中に仕込んだ。珪藻土濾過剤 (セライト (登録商標)、Imerys Minerals California, Inc.) セライト (登録商標) 521 (4.0 g) を加え、混合物をセライト (登録商標) 521のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをエタノール (2×20 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (150 mL) と10%炭酸カリウム水溶液 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をエタノール (5 mL) で摩砕して、エチル1-(2-アミノエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート101dを白色固体として収率71% (1.71 g) で得た：融点102~104℃；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.61 (s, 1H), 6.22 (br, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz); MS (APCI+) m/z 237.2 (M+H)

## 【0163】

(実施例101e)

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



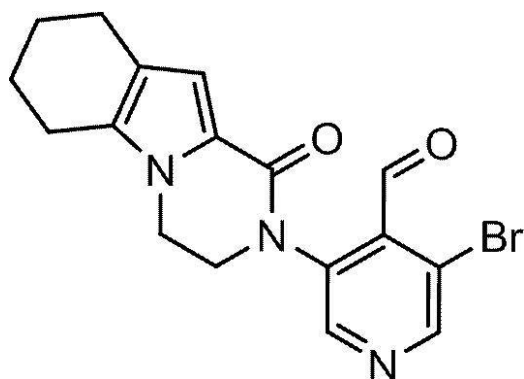
101e

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した100mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、101d (1.80g、7.63mmol)、ナトリウムエトキシド (1.55g、22.8mmol) 及びエタノール (50mL) を仕込んだ。混合物を55℃で5時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (200mL) と水 (100mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×100mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H) -オン101eを白色固体として収率42% (605mg) で得た：融点207～209℃；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.41 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.84 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.42 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); (APCI+) m/z 191.3 (M+H)

## 【0164】

(実施例101f)

3-ブromo-5-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) イソニコチンアルデヒド101f

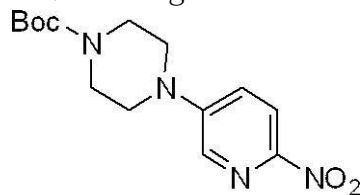


磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、101e (300mg、1.57mmol)、3, 5-ジブromoイソニコチンアルデヒド (2) (517mg、1.96mmol)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (キサントホス、120mg、0.2mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (180mg、0.2mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (650mg、2mmol) 及び1, 4-ジオキサン (8mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で6時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH (40:1から20:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、101fを淡黄色固体として得た (350mg、40%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 374。

## 【0165】

(実施例 101g)

tert-ブチル 4-(6-ニトロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 101g



101g

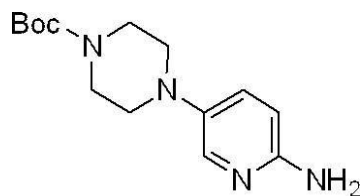
10

5-ブロモ-2-ニトロピリジン (30g、148mmol) の DMSO (1L) 中溶液中に、 $K_2CO_3$  (40g、296mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (28g、148mmol) を加えた。混合物を 65℃ で終夜撹拌した。冷却後、これを水 (2L) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を集め、真空乾固した。次いでこれを 20:1 石油エーテル/酢酸エチルで、次いで塩化メチレンで溶離するフラッシュカラムにより更に精製して、101g を黄色固体として得た (17g、37%)。MS:  $[M+H]^+ 309$ 。

【0166】

(実施例 101h)

tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 101h



101h

20

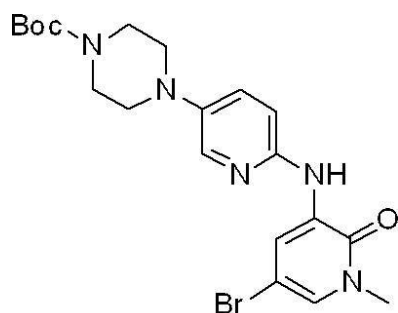
500mL のボトルを窒素でパージし、tert-ブチル 4-(6-ニトロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 101g (3.1g、10mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、1.0g) 及びエタノール (100mL) を仕込んだ。これを排気し、水素ガスを仕込み、室温で 16 時間撹拌した。次いで水素を排気し、窒素をボトル中に仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、101h (2.7g、97%) を得た。MS:  $[M+H]^+ 279$

30

【0167】

(実施例 101i)

tert-ブチル 4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 101i



101i

40

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した 100mL の一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (50mL)、101h (1.3g、4.7mmol)、3,5-ジブロモ-1-

50

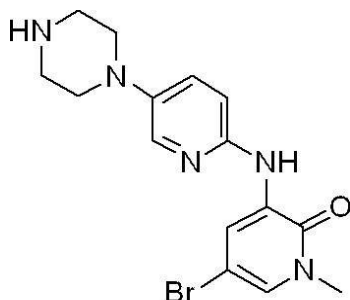
メチルピリジン-2(1H)-オン(1.24g、4.7mmol)及び炭酸セシウム(3.8g、12mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス(272mg、0.47mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(430mg、0.47mmol)を加え、反応混合物を3時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(100mL)との間で分配し、濾過した。水層を分離し、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を50:1塩化メチレン/メタノールで溶離するフラッシュカラム上で精製して、101i(1.3g、59%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  464。

10

## 【0168】

(実施例101j)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン101j



20

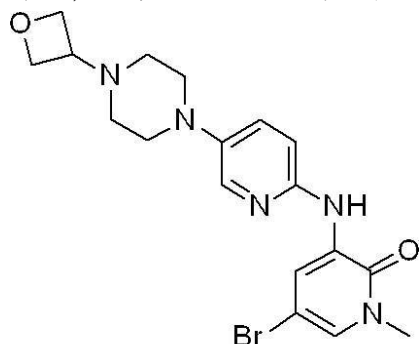
## 101j

101i(3.6g、7.8mmol)及び4.0M HCl/ジオキサン(10mL)の混合物を、室温で5時間攪拌した。次いでこれを減圧で濃縮した。残留物を1.0M NaOH水溶液で塩基性化し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、減圧下に濃縮して、101j(2.46g、87%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  364。

## 【0169】

(実施例101k)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン101k



40

## 101k

101j(2.75g、7.5mmol)、オキシタン-3-オン(1.6g、22.7mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN(4.75g、22.5mmol)及び塩化亜鉛(3g、22.7mmol)のメタノール(125mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。混合物を水に加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を減圧下に濃縮した。残留物を25:1塩化メチレン/メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、101k(1.92g、61%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  420. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.5, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3, 1H), 7.54 (d, J = 2.5, 1

50



H), 7.39 (dd,  $J = 3$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 4$ , 1H), 4.56 (t,  $J = 6.5$ , 2H), 4.46 (t,  $J = 6.5$ , 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (m, 1 H), 3.01 (m, 4H), 2.40 (m, 4H).

# 【0170】

(実施例1011)

1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン1011

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した500mLの一口丸底フラスコに、101k (10.5g、25mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (15.6g、2.5当量、62mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.14g、0.05当量、1.25mmol)、X-phos (1.16g、0.1当量、2.5mmol)、AcOK (7.35g、3当量、75mmol) 及びジオキサン (150mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃に14時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をPE/Ea=3/1 (80mL) により洗浄して、1011を黄色固体として得た (10.5g、94%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 468$ 。

# 【0171】

(実施例101m)

3-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) イソニコチンアルデヒド101m

密封管に、アセトニトリル/ $\text{H}_2\text{O}$  (8mL/1mL) 中の101f (200mg、0.53mmol)、1011 (250mg、0.53mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (42mg、0.05mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (210mg、1.0mmol) 及びNaOAc (85mg、1.0mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を密封管中100℃で4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をDCM/MeOH (20:1) で溶離する逆相Combiflash上で精製して、101m (135mg、40%) を得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 635$ 。

# 【0172】

(実施例101)

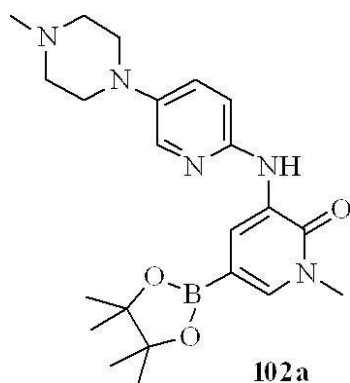
2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H)-オン101

101m (135mg、0.21mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (20mg、0.5mmol) のMeOH (5mL) 中混合物を、0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、残留物をEtOAc (5mL×2) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、101 (55mg、40%) を得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 637$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.38-7.37 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.16 (t,  $J=3.0$ , 1H), 4.56-4.40 (m, 6H), 4.19-4.12 (m, 3H), 3.95 (t,  $J=3.0$ , 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 6H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.69-1.70 (m, 2H)

# 【0173】

(実施例102a)

1-メチル-3-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン102a



磁気攪拌機及び温度調節器を装着した1 Lの一口丸底フラスコを窒素でパージし、米国特許第2009/0318448号に従って調製した5-ブromo-1-メチル-3-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン(10.0 g、0.027 mol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.06 g、0.032 mol)、酢酸カリウム(10.4 g、0.11 mol)及び1,4-ジオキサン(200 mL)を仕込んだ。窒素気流を得られた懸濁液に30分間通した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(582 mg、0.795 mmol)を加えた。得られた反応混合物を還流状態で3時間攪拌した。次いで、これを室温に冷却し、水(400 mL)と酢酸エチル(600 mL)との間で分配し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。有機相を抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をジエチルエーテル(50 mL)及びヘキサン(250 mL)の混合物で摩砕し、懸濁液を濾過した。濾過ケーキを室温で真空乾固して、1-メチル-3-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン102aを茶褐色固体として収率27%(3.04 g)で得た。

#### 【0174】

(実施例102b)

3-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド102b

密封管に、アセトニトリル/H<sub>2</sub>O(8 mL/1 mL)中の3-ブromo-5-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド101f(200 mg、0.53 mmol)、1-メチル-3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン102a(225 mg、0.53 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(42 mg、0.05 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(210 mg、1 mmol)及びNaOAc(85 mg、1 mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をDCM/MeOH(20:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、102b(135 mg、43%)を得た。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>593。

#### 【0175】

(実施例102)

2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン102

3-(1-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-オキソ-

3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) イソニコチンアルデヒド 102b (135mg, 0.22mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (20mg, 0.5mmol) の MeOH (5mL) 中混合物を、0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、残留物を EtOAc (5mL×2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、102 (18mg, 20%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 595. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.16 (t, J=3.0, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14-4.18 (m, 3H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.60-2.61 (m, 6H), 2.48-2.34 (m, 5H), 1.78-1.79 (m, 2H), 1.69-1.70 (m, 2H)

10

## 【0176】

(実施例 103a)

2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド 103a

-70℃で冷却した 2-ブロモ-4-クロロピリジン (1.6g, 8.0mmol) の無水テトラヒドロフラン (40mL) 中溶液に、リチウムジイソプロピルアミドの溶液 (5.0mL, 10.0mmol, 2.0M) を5分かけて加え、-70℃で更に1時間攪拌した。無水 DMF (1.3g) を3分かけて導入し、混合物を更に30分間攪拌した。次いでこれを飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30mL) でクエンチし、酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (20:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、103a を黄色固体として得た (900mg, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

20

## 【0177】

(実施例 103b)

4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ニコチンアルデヒド 103b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100mL の一口丸底フラスコに、103a (800mg, 3.5mmol)、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H)-オン 101e (665mg, 3.5mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (320mg, 0.35mmol)、キサントホス (400mg, 0.7mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3g, 7.0mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール (80:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、103b を黄色固体として得た (1.2g, 50%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 330.

30

## 【0178】

(実施例 103c)

4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ニコチンアルデヒド 103c

40

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100mL の一口丸底フラスコに、103b (600mg, 1.0mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサ-ボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 1011 (468mg, 1.0mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (81mg, 0.1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (678mg, 3.0mmol) 及びテトラヒドロフラン (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を4時間

50

加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール（４０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０３ｃを黄色固体として得た（５１０ｍｇ、７３％）。MS：[M+H]<sup>+</sup> 635。

#### 【０１７９】

（実施例１０３）

２－（３－（ヒドロキシメチル）－４－（１－メチル－５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－３，４，６，７，８，９－ヘキサヒドロピラジノ〔１，２－ａ〕インドール－１（２Ｈ）－オン１０３

10

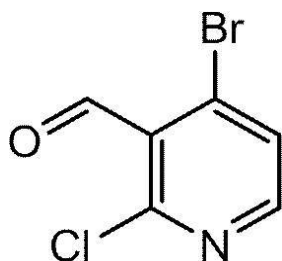
１０３ｃ（５００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（９１ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、更に３０分間攪拌した。次いで反応混合物を水（３ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取ＨＰＬＣで精製して、１０３（２２４ｍｇ、４５％）を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 637. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J=3.0, 1H), 8.48 (d, J=6.0, 1H), 7.92 (d, J=3.5, 1H), 7.81 (d, J=3.0, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, J=6.0, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, J=11.5, 1H), 5.01-5.04 (m, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.32-4.49 (m, 2H), 3.83-4.15 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 4H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.49-2.52 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 4H)

#### 【０１８０】

20

（実施例１０４ａ）

４－ブロモ－２－クロロニコチンアルデヒド１０４ａ



－７０℃で冷却した４－ブロモ－２－クロロピリジン（１２．０ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中溶液に、リチウムジイソプロピルアミドの溶液（３０．０ｍＬ、６０．０ｍｍｏｌ、２．０Ｍ）を３０分かけて加え、更に－７０℃で２時間攪拌した。無水DMF（１２．０ｇ）を１０分かけて導入し、更に３０分間攪拌した。次いでこれを飽和NaHCO<sub>3</sub>（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０４ａを黄色固体として得た（４．０ｇ、２９％）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

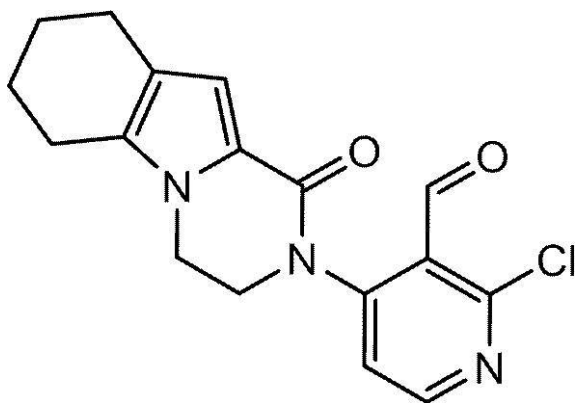
30

#### 【０１８１】

40

（実施例１０４ｂ）

２－クロロ－４－（１－オキソ－３，４，６，７，８，９－ヘキサヒドロピラジノ〔１，２－ａ〕インドール－２（１Ｈ）－イル）ニコチンアルデヒド１０４ｂ



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、104a (1.1g、5.0mmol)、3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン101e (477mg、2.5mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (230mg、0.25mmol)、キサントホス(430mg、0.75mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6g、5.0mmol)及び1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(40:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、104bを黄色固体として得た(1.1g、80%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 330。

20

## 【0182】

(実施例104c)

2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド104c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、104b (658mg、1.0mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ-ボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン101l (622mg、2.0mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65mg、0.08mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (361mg、1.6mmol)及びテトラヒドロフラン(40mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を4時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(40:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、104cを黄色固体として得た(400mg、63%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 635。

30

## 【0183】

(実施例104)

2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-4-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン104

40

104c (360mg、0.6mmol)のメタノール(50mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(70mg、1.8mmol)を0℃に加え、更に30分間攪拌した。次いで反応混合物を水(2mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、104 (63mg、16%)を灰白色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 637. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J=3.0, 1H), 8.65 (d, J=5.5, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.0, 1H), 7.60 (d, J=2.5, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 6

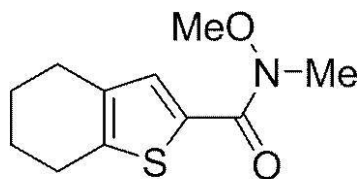
50

.56 (s, 1H), 5.12 (t, J=5.5, 1H), 4.55-4.56 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 4H), 4.14-4.16 (m, 3H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.46-2.47 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 4H).

【0184】

(実施例105a)

N-メトキシ-N-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド 105a



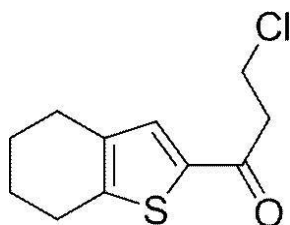
### 105a

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (3.00 g、16.5 mmol)、塩化メチレン (80 mL) 及びDMF (60 mg、0.825 mmol) を仕込み、0℃に冷却した。得られた溶液に、塩化オキサリル (2.31 g、18.2 mmol) を滴下添加した。この添加が完了した後、反応物を室温に加温し、2時間攪拌した。この後、反応物を減圧下に濃縮乾固した。得られた白色固体を塩化メチレン (80 mL) に溶解し、溶液を0℃に冷却した。次いでトリエチルアミン (5.00 g、49.5 mmol) 及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン (1.61 g、16.5 mmol) を加えた。添加完了後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。この後、反応混合物を水 (100 mL) と酢酸エチル (200 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で、続いてブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下に蒸発させた。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、105a (3.29 g) を白色固体として収率88%で得た：融点36~37℃；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.82 (m, 4H); MS (APCI+) m/z 226.3 (M<sup>+</sup>H)

【0185】

(実施例105b)

3-クロロ-1-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) プロパン-1-オン 105b



### 105b

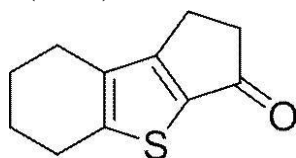
磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、105a (2.70 g、12.0 mmol) 及び無水THF (45 mL) を仕込み、溶液をアセトン/氷浴中で-10℃に冷却した。1.0 M ビニルマグネシウムブロミドのTHF中溶液 (13.2 mL、13.2 mmol) を滴下添加し、得られた反応混合物を0℃で4時間攪拌した。この後、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) と2 M 塩酸水溶液 (40 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で、続いてブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を塩化メチレン (30 mL) に溶

解し、2 M塩化水素のジエチルエーテル中溶液（15 mL）を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、105bを灰白色固体として収率29%（804 mg）で得た：融点57～58℃；<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.41（s, 1H），3.89（t, 2H, J = 7.0 Hz），3.30（t, 2H, J = 7.0 Hz），2.81（t, 2H, J = 6.0 Hz），2.64（t, 2H, J = 6.0 Hz），1.83（m, 4H）；MS（ESI+）m/z 229.1（M+H）

【0186】

（実施例105c）

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3（2H）-オン105c



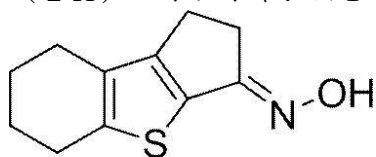
### 105c

磁気攪拌機を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、105b（800 mg、3.51 mmol）及び98%硫酸（8 mL）を仕込んだ。95℃で16時間攪拌した後、反応混合物を氷（50 g）中に注ぎ入れ、得られた懸濁液を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、105cを灰白色固体として収率47%（320 mg）で得た：融点75～76℃；<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 2.89（m, 2H），2.87-2.83（m, 4H），2.56（t, 2H, J = 6.5 Hz），1.84（m, 4H）

【0187】

（実施例105d）

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3（2H）-オンオキシム105d



### 105d

機械式攪拌機及び窒素吹込口を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、ヒドロキシルアミン塩酸塩（573 mg、8.25 mmol）及びメタノール（10 mL）を仕込んだ。混合物を氷浴を用いて0℃に冷却した。酢酸ナトリウム（677 mg、8.25 mmol）を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した。この後、105c（319 mg、1.65 mmol）を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。この後、混合物を濃縮し、得られた残留物を水（10 mL）で摩砕した。得られた固体を採取し、真空乾燥機中45℃で乾燥して、105dを灰白色固体として収率84%（287 mg）で得た：融点173～174℃；<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 10.38（s, 1H），2.97（m, 2H），2.77-2.73（m, 4H），2.47（m, 2H），1.75（m, 4H）；MS（APCI+）m/z 208.3（M+H）

【0188】

（実施例105e）

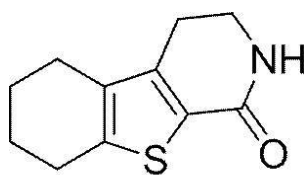
3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-1（2H）-オン105e

10

20

30

40

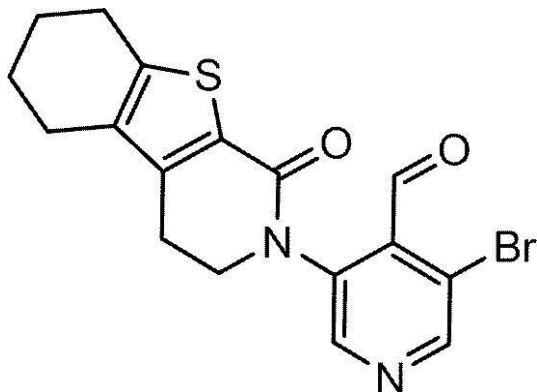
**105e**

還流冷却器、磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、105d (285 mg、1.38 mmol) 及びポリリン酸 (15 g) を仕込んだ。80 °C で16時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) を加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを水 (20 mL) で洗浄し、真空乾燥機中45 °Cで乾燥して、105eを灰白色固体として収率75% (215 mg) で得た：融点203 °C分解；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (s, 1H), 3.59 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.81 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.72 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.84 (m, 4H). MS (APCI+) m/z 208.3 (M+H)

【0189】

(実施例105f)

3-ブロモ-5-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカー-1 (9), 2 (7)-ジェン-5-イル} ピリジン-4-カルバルデヒド 105f



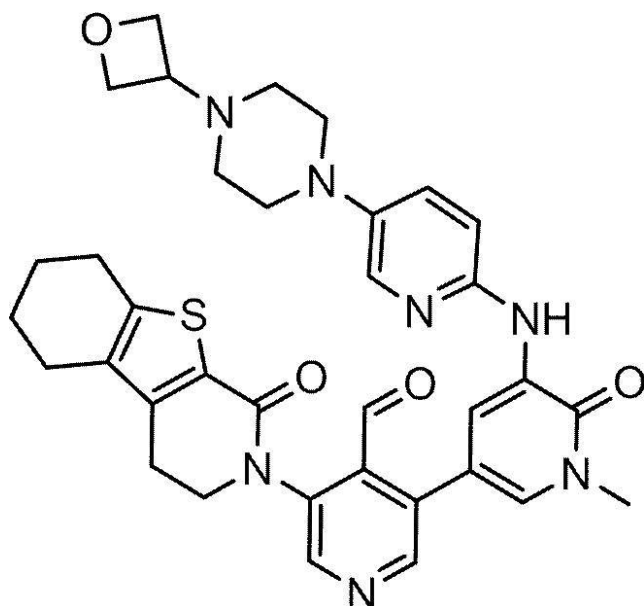
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (15 mL)、3,5-ジブロモイソニコチン-アルデヒド (400 mg、1.5 mmol)、8-チア-5-アザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカー-1 (9), 2 (7)-ジェン-6-オン 105e (146 mg、0.76 mmol) 及び炭酸セシウム (176 mg、1.5 mmol) を仕込んだ。キサントホス (40 mg、0.08 mmol) 及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg、0.08 mmol) を加え、反応混合物を100 °Cで5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をDCM:MeOH (20:1) で溶離するフラッシュカラム上で精製して、105f (200 mg、70%) を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 377。

【0190】

(実施例105g)

3-[1-メチル-5-( {5-[4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカー-1 (9), 2 (7)-ジェン-5-イル} ピリジン-4-カルバルデヒド 105g





10

密封管に、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mL) 中の 105 f (200 mg、0.53 mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 1011 (240 mg、0.51 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (42 mg、0.05 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (230 mg、1 mmol) 及び  $\text{NaOAc}$  (80 mg、1 mmol) を仕込んだ。系を排気し、 $\text{N}_2$  で再充填した。反応混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、105 g を淡黄色固体として収率 40% (138 mg) で得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 638$ 。

20

#### 【0191】

(実施例 105)

4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}ピリジン 105

30

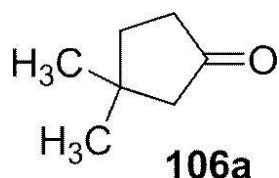
3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド 105 g (130 mg、0.20 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で水素化ホウ素ナトリウム (22 mg、0.6 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (1.0 mL) でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、105 (90 mg、65%) を得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ : 654$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.58 (d,  $J=2.0$ , 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.14 (t,  $J=3.0$ , 1H), 4.56-4.42 (m, 6H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (d,  $J=3.5$ , 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.80-1.81 (m, 4H)

40

#### 【0192】

(実施例 106a)

3,3-ジメチルシクロペンタノン 106a

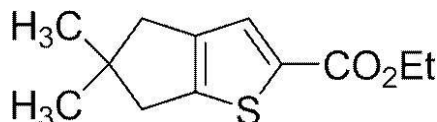


磁気攪拌機、滴下漏斗及び窒素吹込口を装着した 1 L の三口丸底フラスコを窒素でパージし、エーテル (200 mL) 及びヨウ化銅 (I) (54.46 g、0.286 mol) を仕込んだ。混合物を 0℃ に冷却し、メチルリチウム (エーテル中 1.6 M、357.5 mL、0.572 mol) を反応混合物に 1.5 時間かけて滴下添加し、0℃ で更に 2 時間攪拌した。この後、3-メチルシクロペンタ-2-エノン (25 g、0.260 mol) のエーテル (150 mL) 中溶液を、1.5 時間かけて滴下添加した。次いで反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、硫酸ナトリウム 10 水和物 (300 g) 中に注ぎ入れた。得られた混合物を 30 分間攪拌した。この後、混合物を濾過し、エーテル (1000 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、減圧下に蒸留して、3, 3-ジメチルシクロペンタノン 106a を無色液体として収率 70% (20.5 g) で得た：沸点 50～55℃ (10 mm Hg にて)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.05 (s, 2H), 1.79 (t, 2H, J = 7.8 Hz); MS (ESI+) m/z 113.3 (M+H)

【0193】

(実施例 106b)

エチル 5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボキシレート 106b

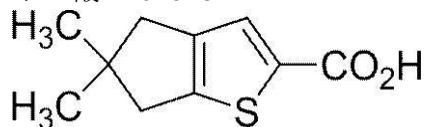


磁気攪拌機、還流冷却器、滴下漏斗及び窒素吹込口を装着した 500 mL の三口丸底フラスコを窒素でパージし、DMF (9.49 g、0.100 mol) 及び塩化メチレン (100 mL) を仕込んだ。反応混合物を 0℃ に冷却し、オキシ塩化リン (14.1 g、0.920 mol) を反応物に 30 分かけて滴下添加した。この添加が完了した時点で、反応物を室温に加温し、1 時間攪拌した。この後、106a (11.2 g、0.100 mol) の塩化メチレン (100 mL) 中溶液を 1 時間かけて滴下添加した。次いで反応物を還流状態で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、粉碎氷 (400 mL) 及び酢酸ナトリウム (100 g、1.22 mol) の混合物中に注ぎ入れた。得られた混合物を 45 分間攪拌した。この後、水層を分離し、塩化メチレン (2×500 mL) で抽出した。次いで合わせた有機層を水 (2×200 mL) で、続いてブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。次いで乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮して、粗生成物 2-クロロ-4, 4-ジメチルシクロペンタ-1-エンカルバルデヒドを得、これを機械式攪拌機、還流冷却器及び窒素吹込口を装着した 500 mL の三口丸底フラスコに仕込んだ。次いで塩化メチレン (200 mL)、エチル 2-メルカプトアセテート (11.0 g、0.092 mol) 及びトリエチルアミン (30 g、0.207 mol) を加えた。次いで反応混合物を還流状態で 6 時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却し、濃縮して、濃厚オレンジ色残留物を得た。エタノール (200 mL) 及びトリエチルアミン (30.0 g、0.207 mol) を加え、反応物を 12 時間加熱還流した。次いで反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた残留物をエーテル (600 mL) で希釈した。得られた混合物を 1 M 塩酸 (150 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、106b を無色液体として収率 34% (7.70 g) で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1H), 4.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.72 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.38 (t, 3H, J = 1.8 Hz), 1.17 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 225.1

## 【0194】

(実施例106c)

5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボン酸106c

**106c**

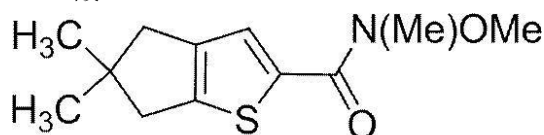
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコ中、106b (4.00g、17.8mmol)をエタノール(50mL)に溶解した。THF(50mL)、水(50mL)及び水酸化リチウム(854mg、35.6mmol)を加え、混合物を60℃で4時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却し、2M塩酸でpHを1.5に酸性化し、次いで酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(2×100mL)で、続いてブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。次いで乾燥剤を濾別した。得られた濾液を蒸発させた後、106cを白色固体として収率91%(3.2g)で得た：融点170～172℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.20 (s, 6H); MS (ESI-) m/z 195.0

10

## 【0195】

(実施例106d)

5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボン酸106d

**106d**

磁気攪拌機、還流冷却器及び冷却器上に配置したバブラーを装着した100mLの一口丸底フラスコに、106c (2.30g、11.6mmol)、トルエン(25mL)、塩化チオニル(4.09g、34.9mmol)及びDMF(1滴)を仕込んだ。混合物を1時間加熱還流し、次いで回転蒸発器上減圧下45℃で蒸発させた。得られた酸クロリドを塩化メチレン(20mL)で希釈した。

30

## 【0196】

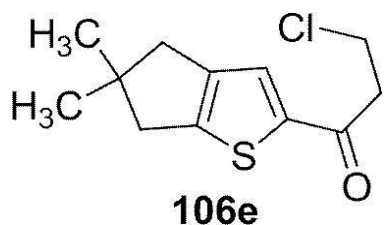
磁気攪拌機を装着した別の250mLの三口丸底フラスコ中で、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.26g、23.2mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(2.97g、23.0mmol)を窒素下無水塩化メチレン(20mL)に溶解し、溶液を氷/水浴中で0℃に冷却した。酸クロリドの溶液を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)、10%クエン酸水溶液(50mL)及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水の1:1混合物(100mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発器上減圧下蒸発させて、106dを薄黄色固体として収率93%(2.60g)で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)

40

## 【0197】

(実施例106e)

3-クロロ-1-(5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン106e

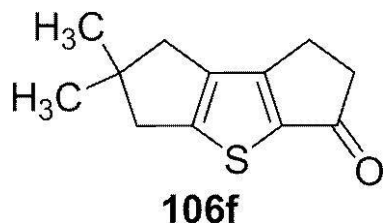


磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、106d (2.41 g、10.0 mmol) 及び無水THF (20 mL) を仕込んだ。溶液を−70℃に冷却し、THF中1 Mビニルマグネシウムブロミド (11 mL、11.0 mmol) を、反応温度を−60℃未満に維持しながら加えた。反応混合物を−13から−7℃で2時間攪拌し、次いで室温に30分かけて加温した。反応物を再度−70℃に冷却し、2 M塩化水素のエーテル中溶液 (22.5 mL、45 mmol) を加えた。次いで反応物を冷凍庫中−10℃で終夜貯蔵した。この後、混合物を回転蒸発器上減圧下蒸発させ、得られた残留物を水 (100 mL) とエーテル (100 mL) との間で分配した。エーテル抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発器上減圧下蒸発させて、粗製の106e (2.86 g、118%) を茶褐色油状物としておよそ75%純度で得た (NMRにより) : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (s, 1H), 3.89 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.30 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.75 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)

【0198】

(実施例106f)

6,6-ジメチル-1,2,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[b,d]チオフェン-3(5H)-オン106f

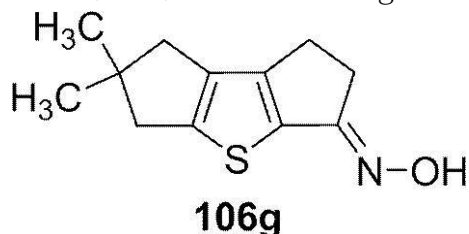


磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、粗製の106e (2.86 g、10.0 mmol、定量的収率と推定) 及び98%硫酸を仕込んだ。反応混合物を90℃の油浴中で終夜加熱した。反応混合物を氷/アセトン浴中に置き、冷却した(5℃)リン酸水素二カリウム (105 g、0.603 mol) の水 (300 mL) 中溶液を一度に加えた。得られた混合物を酢酸エチル (300 mL) と共に振盪し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液の酢酸エチル層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発器上減圧下蒸発させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、80:20ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、106fを非晶性茶褐色固体として2ステップにて収率37% (683 mg) で得た: 融点60~62℃; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.92-2.87 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.26 (s, 6H); LCMS (ESI+) m/z 207.0 (M+H)

【0199】

(実施例106g)

6,6-ジメチル-1,2,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[b,d]チオフェン-3(5H)-オン106g



磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、ヒドロキシル

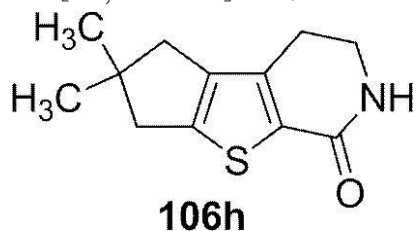
アミン塩酸塩（688 mg、9.90 mmol）、酢酸ナトリウム（812 mg、9.90 mmol）及びメタノール（10 mL）を仕込み、混合物を室温で30分間攪拌した。この後、106fの溶液（680 mg、3.30 mmol）を室温で滴下添加し、反応物を窒素雰囲気下室温で14時間攪拌した。反応は完結していなかったため、ヒドロキシルアミン塩酸塩（1.15 g、16.5 mmol）及び酢酸ナトリウム（1.35 g、16.5 mmol）を加え、室温で攪拌を58時間続けた。この後、混合物を塩化メチレン（150 mL）及び水（100 mL）で希釈し、層を分離した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮して、粗製の106gを黄色半固体として定量的収率（730 mg）で得、これを精製せずに次のステップに使用した：融点122～124℃；主異性体の<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 3.13-3.11 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.24 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 222.0 (M+H)

10

## 【0200】

（実施例106h）

6, 6-ジメチル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[2, 3-c]ピリジン-1(2H)-オン106h



20

還流冷却器、機械式攪拌機及び窒素吹込口を装着した100 mLの三口丸底フラスコに、106g（700 mg、3.16 mmol）及びポリリン酸（25 g）を仕込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下80℃で13時間攪拌した。この後、混合物を0℃に冷却し、内温を10～45℃の間に維持しながら、水（50 mL）を注意深く滴下添加した。混合物を90：10塩化メチレン／メタノール（100 mL）で希釈し、層を分離した。水層を90：10塩化メチレン／メタノール（50 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）、ブライン（150 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、95：5塩化メチレン／メタノール）により精製して、6, 6-ジメチル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[2, 3-c]ピリジン-1(2H)-オン106hを非晶性灰白色固体として収率90%（630 mg）で得た：融点205～207℃；<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 5.51 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.26 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 222.0 (M+H)

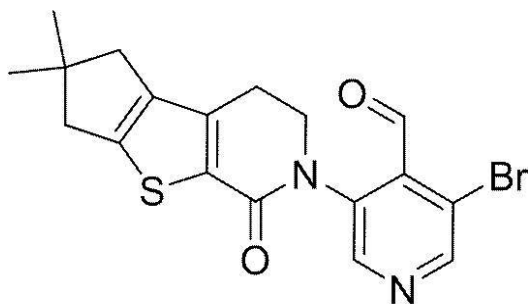
30

## 【0201】

（実施例106i）

3-ブロモ-5-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8), 2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド106i

40

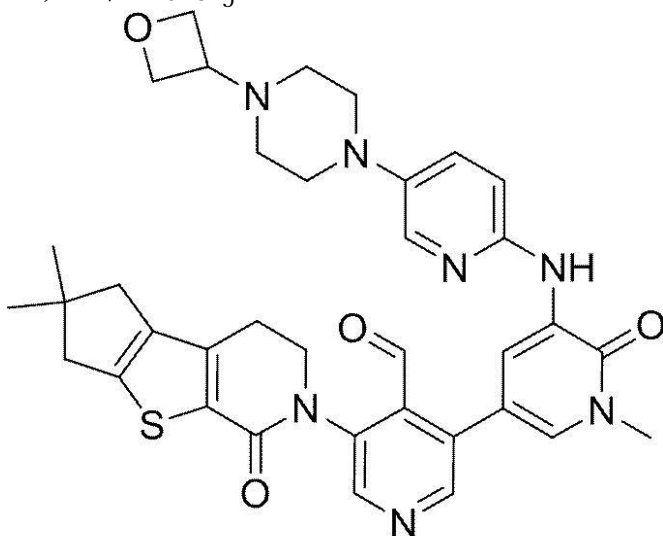
**106i**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(15mL)、3,5-ジプロモイソニコチンアルデヒド(400mg、1.5mmol)、4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン(106h)(170mg、0.76mmol)及び炭酸セシウム(176mg、1.5mmol)を仕込んだ。キサントホス(40mg、0.08mmol)及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(70mg、0.08mmol)を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をDCM:MeOH(20:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、106i(200mg、65%)を得た。MS:[M+H]<sup>+</sup>405。

**【0202】**

(実施例106j)

3-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-[4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル]ピリジン-4-カルバルデヒド106j

**106j**

密封管に、CH<sub>3</sub>CN(5mL)及びH<sub>2</sub>O(1.5mL)中の106i(200mg、0.50mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン101l(240mg、0.51mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(42mg、0.05mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(230mg、1mmol)及びNaOAc(80mg、1mmol)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次い

でこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH(10:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、106j(130mg、40%)を淡黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+$  666。

#### 【0203】

(実施例106)

4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-( {5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド106

10

106j(130mg、0.20mmol)のメタノール(5mL)中溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(22mg、0.6mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで反応混合物を水(1.0mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、106(60mg、45%)を黄色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+$ : 668.

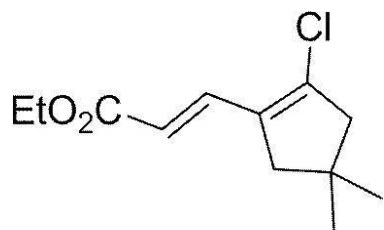
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.58 (d, J=2.0, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.5, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.15 (t, J=5.0, 1H), 4.56-4.42 (m, 6H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.42 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 6H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.23 (s, 6H)

#### 【0204】

(実施例107a)

20

(E)-エチル3-(2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)アクリレート107a



### 107a

30

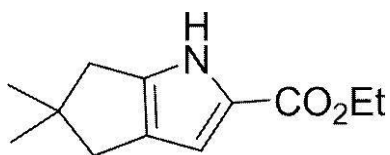
以下の2種の手順は、Organic Preparations and Procedures Int.、29巻(4号):471~498頁から適応した。磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した500mLの一口丸底フラスコに、ベンゼン(240mL)中の2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エンカルバルデヒド(38g、240mmol)を仕込んだ。溶液に、エトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン(84g、240mmol)を加えた。混合物を14時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残留物をヘキサン(2L)で摩砕して、PPh<sub>3</sub>副生成物から生成物を抽出分離した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。残留物を100%ヘキサン~1:1ヘキサン/酢酸エチル濃度勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-エチル3-(2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エニル)アクリレート107aを収率37%(20g)で得た。

40

#### 【0205】

(実施例107b)

エチル5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート107b



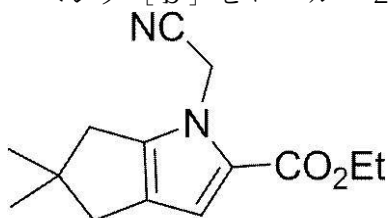
### 107b

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、DMSO（100 mL）中の107a（17 g、74 mmol）を仕込んだ。溶液に、アジ化ナトリウム（9.6 g、150 mmol）を加えた。次いで混合物を75℃に加熱し、8時間攪拌した。室温に冷却した後、H<sub>2</sub>O（100 mL）及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（200 mL）を加え、有機層を分離した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。残留物を100%ヘキサン～1：1ヘキサン／酢酸エチル濃度勾配を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、107bを収率37%（5.7 g）で得た。

【0206】

（実施例107c）

エチル1-（シアノメチル）-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート107c



### 107c

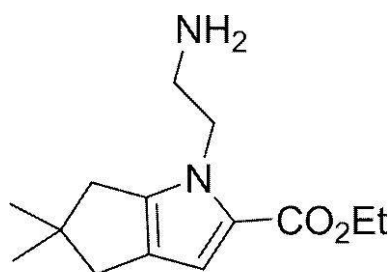
磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、DMF（57 mL）中の107b（6.2 g、30 mmol）を仕込んだ。溶液に、NaH（鉱油中80%分散液、1.26 g、42.1 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で90分間攪拌した。その後、ブromoアセトニトリル（2.94 mL、42 mmol）を加えた。混合物を14時間攪拌した。その後、水（100 mL）及び酢酸エチル（200 mL）を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、107cを収率95%（7 g）で得た。

【0207】

（実施例107d）

エチル1-（2-アミノエチル）-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩107d





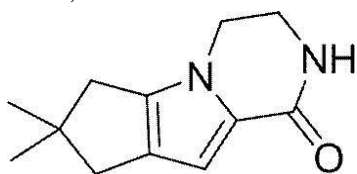
### 107d

500 mL のパール反応ボトルを窒素でパージし、炭素担持 10 % パラジウム (50 % 含水、2.0 g 乾燥重量)、107c (4.5 g、18 mmol)、12 % 塩酸 (9.2 mL、37 mmol)、酢酸エチル (80 mL) 及びエタノール (52 mL) を仕込んだ。ボトルをパール水素化装置に装着し、排気し、50 psi 圧となるよう水素ガスを仕込み、6 時間振盪した。この後、水素を排気し、窒素をボトル中に仕込んだ。セライト (登録商標) 521 (10.0 g) を加え、混合物をセライト (登録商標) 521 のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをエタノール (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮乾固した。粗製残留物のエチル 1-(2-アミノエチル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩 107d を、更には精製せずに次のステップに使用した。

#### 【0208】

(実施例 107e)

4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン 107e



### 107e

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した 100 mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、粗製の 1-(2-アミノエチル)-5,5-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボキシレート塩酸塩 107d (約 18 mmol)、ナトリウムエトキシド (6.2 g、92 mmol) 及びエタノール (120 mL) を仕込んだ。混合物を 55 °C で終夜攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (200 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。溶液を濾過した。固体を酢酸エチル (15 mL) で洗浄して、所望の生成物 107e (850 mg) を得た。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下にほぼ濃縮乾固した。溶液を濾過し、固体 (1.44 g) を酢酸エチル (15 mL) で洗浄した。合わせた固体を真空乾固して、107e を収率 61 % (2.3 g) で得た。

#### 【0209】

(実施例 107f)

3-ブロモ-5-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-ピリジン-4-カルバルデヒド 107f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (15 mL)、3,5-ジブロモイソニコチンアルデヒド (400 mg、1.5 mmol)

10

20

30

40

50

mol)、107e (155mg、0.76mmol) 及び炭酸セシウム (176mg、1.5mmol) を仕込んだ。キサントホス (40mg、0.08mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70mg、0.08mmol) を加え、反応混合物を 100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を DCM:MeOH (20:1) で溶離するフラッシュカラム上で精製して、107f (200mg、70%) を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 388。

#### 【0210】

(実施例107g)

5-[1-メチル-5-( {5-[4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-3-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] -ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-カルバルデヒド 107g

密封管に、CH<sub>3</sub>CN (5mL) 及び H<sub>2</sub>O (1.5mL) 中の 107f (200mg、0.51mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 101l (240mg、0.51mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42mg、0.05mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230mg、1mmol) 及び NaOAc (80mg、1mmol) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を 100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を DCM/MeOH (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、107g を茶褐色固体として収率 35% (120mg) で得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 649。

#### 【0211】

(実施例107)

10-[4-[1-メチル-5-( {5-[4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-4-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル]-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] -ドデカ-2 (6), 7-ジェン-9-オン 107

107g (120mg、0.18mmol) のメタノール (5mL) 中溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (22mg、0.6mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (1.0mL) でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、107 (72mg、60%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>: 651. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.5, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.4, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.16 (t, J=3.0, 1H), 4.56-4.44 (m, 6H), 4.21-4.12 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.42 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.57-2.38 (m, 8H), 1.21 (s, 6H)

#### 【0212】

(実施例108a)

4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] -ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100mL の一口丸底フラスコに、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド 103a (3.0g、13.6mmol)、4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] -ドデカ-2 (6), 7-ジェン-9-オン 107e (1.84g、9.0mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (826mg、0.9mmol)、キサントホス (1.04mg、1.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8g、18.0mmol) 及び 1, 4-ジオ

キサン（40 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、108aを黄色固体として得た（730 mg、純度：99%；収率：31.7%）。MS：[M+H]<sup>+</sup> 344.0。

#### 【0213】

（実施例108b）

4-（1-メチル-5-（5-（4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-  
- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
6] -ドデカ-2（6）, 7-ジェン-10-イル} ニコチンアルデヒド108b

10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-  
2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
6] -ドデカ-2（6）, 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド1  
08a（350 mg、1.02 mmol）、1-メチル-3-（5-（4-（オキセタン  
-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-5-（4, 4, 5,  
5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2（1H）-  
オン1011（476 mg、1.02 mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（83 mg、  
0.10 mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（526 mg、3.06 mmol）及びテトラヒドロフ  
ラン（20 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を  
4時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得  
られた残留物をジクロロメタン／メタノール（40：1）で溶離するシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーにより精製して、108bを白色固体として得た（400 mg、61%）。  
MS：[M+H]<sup>+</sup> 649.4。

20

#### 【0214】

（実施例108）

2-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（1-メチル-5-（5-（4-（オキセタン-  
3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1, 6-  
ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-4, 4-ジメチル-1, 10-ジ  
アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] -ドデカ-2（6）, 7-ジェン-9-オン10  
8

30

4-（1-メチル-5-（5-（4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）  
ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-  
2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
6] -ドデカ-2（6）, 7-ジェン-10-イル} ニコチンアルデヒド108b（4  
00 mg、0.62 mmol）のメタノール（30 mL）中溶液に、0℃で水素化ホウ素  
ナトリウム（70 mg、1.86 mmol）を加え、30分間攪拌した。次いで反応混合  
物を水（1.0 mL）でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製し  
て、108（170 mg、42%）を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 651.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC  
l<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J=2.0, 1H), 8.48 (d, J= 5.0, 1H), 7.92 (d, J= 2.5, 1H), 7.82 (d,  
J = 2.5, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.84 (s, 1  
H), 6.81 (d, J = 9.5, 1H), 5.05 (t, J = 6.5, 1H), 4.72-4.64 (m, 5H), 4.51-4.48 (  
m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.15 (d, J = 4.5, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)  
, 3.59-3.54 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 8H), 1.27 (s, 6H)

40

#### 【0215】

（実施例109a）

4-クロロ-2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
6] -ドデカ-1（8）, 2（6）-ジェン-10-イル} ピリジン-  
3-カルバルデヒド109a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、2-ブromo-  
4-クロロニコチンアルデヒド103a（660 mg、3.0 mmol）、4, 4-ジメ

50

チルー７－チア－１０－アザトリシクロ〔６．４．０．０<sup>２</sup>，<sup>６</sup>〕ドデカー１（８），２（６）－ジェン－９－オン１０６ｈ（６６５ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２７０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、キサントホス（３４０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、Ｃｓ<sub>２</sub>ＣＯ<sub>３</sub>（２．０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを３回繰り返した後、混合物を９０℃で５時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０９ａを黄色固体として得た（１０５ｍｇ、１４％）。ＭＳ：〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup> ３６１。

#### 【０２１６】

10

（実施例１０９ｂ）

４－（１－メチルー５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－〔４，４－ジメチルー９－オキソ－７－チア－１０－アザトリシクロ〔６．４．０．０<sup>２</sup>，<sup>６</sup>〕ドデカー１（８），２（６）－ジェン－１０－イル〕ニコチンアルデヒド１０９ｂ

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した１００ｍＬの一口丸底フラスコに、１０９ａ（７５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－メチルー３－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－５－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン１０１１（９４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ<sub>２</sub>（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｋ<sub>３</sub>ＰＯ<sub>４</sub>・３Ｈ<sub>２</sub>Ｏ（１４０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを３回繰り返した後、混合物を４時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール（４０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０９ｂを黄色固体として得た（６０ｍｇ、４７％）。ＭＳ：〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup> ６６６。

20

#### 【０２１７】

（実施例１０９）

２－（３－（ヒドロキシメチル）－４－（１－メチルー５－（５－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－４，４－ジメチルー７－チア－１０－アザトリシクロ〔６．４．０．０<sup>２</sup>，<sup>６</sup>〕ドデカー１（８），２（６）－ジェン－９－オン１０９

30

１０９ｂ（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（１１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０分間攪拌した。次いで反応混合物を水（０．３ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取ＨＰＬＣで精製して、１０９（１４ｍｇ、２４％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup> ６６８．<sup>１</sup>H NMR（５００ MHz，ＤＭＳＯ）δ ８．６０（ｄ，Ｊ＝２．５，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．０，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝３．０，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０，１Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝９．０，１Ｈ），４．９４（ｔ，Ｊ＝５．０，１Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝７．０，２Ｈ），４．３９－４．４６（ｍ，４Ｈ），４．１４－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．４２－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０７（ｍ，５Ｈ），２．８５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．５２－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３９（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．５，６Ｈ）

40

#### 【０２１８】

（実施例１１０ａ）

１－メチルー３－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－５－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン１１０ａ

磁気攪拌機及び冷却器を装着した２５０ｍＬの一口丸底フラスコに、５－ブロモ－１－

50

メチル-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(0.45g、1.08mmol)、(PinB)<sub>2</sub>(1.37g、5.4mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(49mg、0.054mmol)、X-Phos(52mg、0.11mmol)、KOAc(318mg、3.24mmol)、1,4-ジオキサン(20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を60℃で15時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の110aを得、これを次の反応に直接使用した。MS: [M+H]<sup>+</sup> 426。

# 【0219】

(実施例110b)

4-(1-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド110b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド103b(377mg、1.15mmol)、110a(320mg、0.78mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(130mg、0.16mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O(52.9mg、0.23mmol)及びテトラヒドロフラン(20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を終夜加熱還流し、室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(40:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、110bを黄色固体として得た(351mg、76%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 593。

# 【0220】

(実施例110)

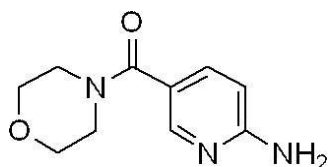
2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン110

110b(60mg、0.1mmol)のメタノール(50mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(11.5mg、0.3mmol)を0℃に加え、混合物を更に30分間攪拌した。次いで反応混合物を水(3mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、110(26.2mg、49%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 595. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69(d, J = 1.5, 1H), 8.46(d, J = 5.0, 1H), 7.97(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.34(d, J = 1.5, 1H), 6.89(s, 1H), 6.22(d, J = 8.0, 1H), 6.15(d, J = 8.5, 1H), 5.10(t, J = 6.5, 1H), 4.66-4.64(m, 1H), 4.51-4.30(m, 2H), 4.15-4.12(m, 2H), 3.93-3.89(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.58-3.48(m, 4H), 2.61-2.56(m, 7H), 2.47-2.39(m, 3H), 1.91-1.87(m, 2H), 1.79-1.78(d, J = 5.0, 3H)

# 【0221】

(実施例111a)

(6-アミノピリジン-3-イル)(モルホリン)メタノン111a



111a

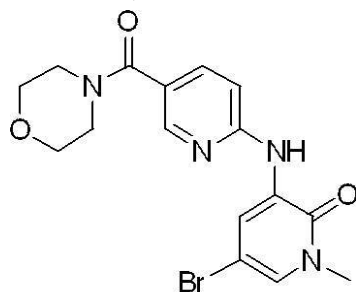
モルホリン(9.00g、103mmol)のEtOH(400mL)中溶液に、ED

CI (10.0 g、52.2 mmol)、HOBt (7.00 g、51.8 mmol) 及び 6-アミノニコチン酸 (6.00 g、43.4 mmol) を加えた。18 時間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過した。固体を MeOH (100 mL) 及び塩化メチレン (100 mL) の混合物で摩砕して、111a を白色固体として得た (2.7 g、30%)。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 208

# 【0222】

(実施例 111b)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 111b



111b

101i の合成にて記載した手順に従い、中間体 111a 及び 3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを反応させて、111b を収率 21% で得た。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 394. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J=2.5, 1H), 8.42 (d, J=2, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (d, J=2, 1H), 7.11 (d, J=8.5, 1H), 3.72 (m, 8H), 3.63 (s, 3H).

# 【0223】

(実施例 111c)

1-メチル-3-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 111c

磁気攪拌機及び冷却器を装着した 250 mL の一口丸底フラスコに、111b (1.0 g、0.25 mmol)、X-phos (120 mg、0.025 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (110 mg、0.0125 mmol)、KOAc (750 mg、0.75 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.2 g、1.25 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (50 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、反応混合物を 100 °C で 15 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 5:1 石油エーテル/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、111c を黄色固体として得た (700 mg、63%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 441。

# 【0224】

(実施例 111d)

4-(1-メチル-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 111d

磁気攪拌機及び冷却器を装着した 250 mL の一口丸底フラスコに、111c (450 mg、1.26 mmol)、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 103b (413 mg、1.26 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (102 mg、0.126 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (85 mg、0.352 mmol) 及び THF (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、反応混合物を 100 °C で 15 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下

10

20

30

40

50

に濃縮し、得られた残留物を7：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、111dを黄色固体として得た（700mg、63%）。MS：[M+H]<sup>+</sup> 608。

# 【0225】

（実施例111）

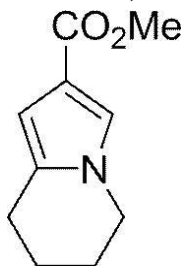
2-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（1-メチル-5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1（2H）-オン111

111d（60mg、0.05mmol）、NaBH<sub>4</sub>（6.4mg、0.1mmol）及びMeOH（5mL）の混合物を、0℃で30分間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物をEtOAc（10mL×2）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、111（27mg、44%）を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 610. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.0, 1H), 8.49 (d, J=5, 1H), 8.26 (d, J=2.0, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J=2.5, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.96 (t, J=5, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 3H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 8H), 3.50 (s, 4H), 2.62-2.63 (m, 2H), 2.46-2.47 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H)

# 【0226】

（実施例112a）

メチル5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート112a



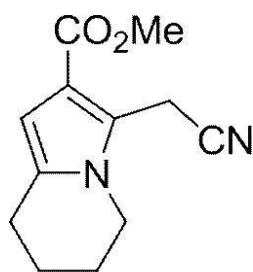
## 112a

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した500mLの丸底フラスコを窒素でパージし、5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボン酸（30.4g、184mmol）、DMF（1.00g、13.6mmol）及び塩化メチレン（300mL）を仕込んだ。溶液を氷浴を用いて0℃に冷却した。塩化オキサリル（28.0g、221mmol）を滴下添加し、反応混合物を室温に30分かけて加温し、5時間攪拌した。この後、得られた溶液を濃縮して、茶褐色固体を得た。この固体を無水メタノール（400mL）に溶解し、溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン（57g、552mmol）を反応混合物に加え、これを室温で更に2時間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下に濃縮乾固した。残留物を塩化メチレン（300mL）で希釈し、水（200mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（200mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をヘキサン（200mL）で摩砕して、112aを白色固体として収率58%（19.1g）で得た：融点72～74℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.13 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); (APCI+) m/z 180.1 (M+H)

# 【0227】

（実施例112b）

メチル3-（シアノメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート112b

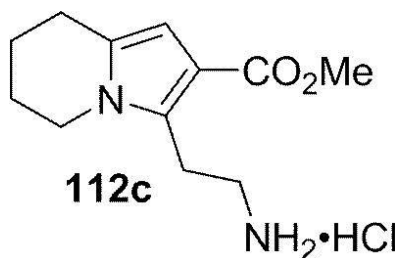
**112b**

滴下漏斗、温度計を装着した500 mLの三口丸底フラスコに、112a (6.70 g、37.4 mmol)、ヨードアセトニトリル (12.5 g、74.9 mmol)、硫酸鉄 (II) 七水和物 (5.20 g、18.7 mmol) 及びジメチルスルホキシド (250 mL) を仕込んだ。過酸化水素 (35%、18.2 g、187 mmol) を、水浴を用いて室温でシリンジポンプを通して1時間にて混合物に滴下添加した。硫酸鉄 (II) 七水和物 (2~3 当量) を、反応混合物の色が深赤色になるまで、25℃から35℃の間の温度で維持するよう、反応混合物に少しずつ加えた。TLCは反応が完結していないことを示している場合、次いで更に過酸化水素 (2~3 当量) 及び更に硫酸鉄 (II) 七水和物 (1~2 当量) を、反応が完結するまで同じ方法で加える。その後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 mL) と酢酸エチル (400 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、112bを黄色油状物として収率78% (6.40 g) で得た：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H); (APCI+) m/z 219.3 (M+H)

**【0228】**

(実施例112c)

メチル3-(2-アミノエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート塩化水素塩 112c

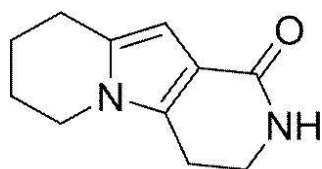


メチル3-(シアノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 112bを、エタノール及び酢酸エチル中塩化水素の存在下50 psiの水素下室温で終夜酸化白金触媒で水素化して、112c (380 mg、1.74 mmol) を得、これを次のステップに直接使用した。

**【0229】**

(実施例112d)

3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン 112d

**112d**

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし



、メチル 3- (2-アミノエチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート塩化水素塩 112c (上記で調製、およそ 1.74 mmol、定量的収率と推定)、ナトリウムエトキシド (354 mg、5.22 mmol) 及びエタノール (20 mL) を仕込んだ。混合物を 55℃で 5 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (200 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、112d を白色固体として収率 67% (220 mg) で得た：融点 195~197℃；<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.76 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.78 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.35 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); (APCI+) m/z 191.3 (M+H)

10

## 【0230】

(実施例 112e)

3-ブromo-5- (1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) イソニコチンアルデヒド 112e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (15 mL)、3, 5-ジブromoイソニコチンアルデヒド (400 mg、1.5 mmol)、112d (142 mg、0.76 mmol) 及び炭酸セシウム (176 mg、1.5 mmol) を仕込んだ。キサントホス (40 mg、0.08 mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg、0.08 mmol) を加え、反応混合物を 100℃で 5 時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を DCM:MeOH (20:1) で溶離するフラッシュカラム上で精製して、112e (200 mg、70%) を得た。MS: [M+H]

20

## 【0231】

(実施例 112f)

3- (1-メチル-5- (5- (4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -5- (1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) イソニコチンアルデヒド 112f

密封管に、CH<sub>3</sub>CN (5 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1.5 mL) 中の 112e (200 mg、0.53 mmol)、1-メチル-3- (5- (4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 1011 (240 mg、0.51 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg、0.05 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg、1 mmol)、及び NaOAc (80 mg、1 mmol) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を 100℃で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を DCM/MeOH (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、112f (138 mg、40%) を淡黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 635。

30

## 【0232】

(実施例 112)

2- (4- (ヒドロキシメチル) -5- (1-メチル-5- (5- (4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) -3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1 (2H) -オン 112

112f (130 mg、0.20 mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (20 mg、0.5 mmol) の MeOH (5 mL) 中混合物を、0℃で 0.5 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (5 mL×2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、112 (48 mg、34%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>: 637. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H),

40

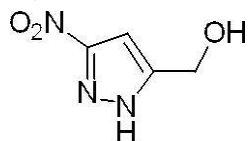
50

8.39 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (t, J=6.5, 2H), 4.45 (t, J=5.5, 2H), 4.36-4.35 (m, 2H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 6H), 2.70 (t, J=6.0, 2H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H).

【0233】

(実施例113a)

(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール113a



10

### 113a

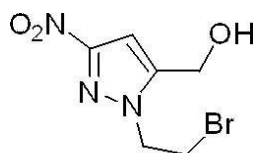
機械式攪拌機、滴下漏斗及び窒素吹込口を装着した3Lの三口丸底フラスコを窒素でパージし、3-ニトロピラゾール-5-カルボン酸(28.0g、178mmol)及びTHF(420mL)を仕込み、氷/アセトン浴を用いて-5℃に冷却した。ボラン-THF錯体溶液(1.0M、535mL、535mmol)を、内部反応温度が5℃未満に維持される速度で加えた。添加完了後、冷却浴を除去し、反応物を室温で18時間攪拌した。この後、反応物を氷/アセトン浴を用いて-5℃に冷却し、水(70mL)及び4N塩酸(70mL)を加え、ボラン錯体をピラゾールで分解するために、反応物を還流状態で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮しておよそ30mLの容量にした。酢酸エチル(175mL)を加え、混合物を15分間攪拌した。水層を分離し、酢酸エチル(4×200mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール113aを薄黄色固体として収率94%(24.0g)で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 5.1 Hz); MS (ESI+) m/z 144.0 (M+H)

20

【0234】

(実施例113b)

(1-(2-ブロモエチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール113b



### 113b

機械式攪拌機及び温度調節器を装着した1Lの三口丸底フラスコを窒素でパージし、113a(25.0g、175mmol)、DMF(250mL)及び炭酸セシウム(70.0g、215mmol)を仕込み、104℃で5分間加熱した。次いで反応混合物を氷/アセトン浴を用いて0℃に冷却し、ジブロモエタン(329g、1.75mol)を少しずつ加えた(発熱無し)。反応物を0℃で1時間、次いで室温で4時間攪拌した。この後、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(40g)の水(400mL)中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸エチル(450mL)を加え、水層を分離し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の113bをオレンジ色油状物として収率86%(37.5g)で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.66 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.83 (t, 2H, J = 6.3 Hz); MS (ESI+) m/z 249.9 (M+H).

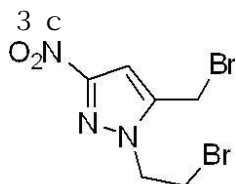
40

【0235】

50

(実施例 113c)

1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール 113c



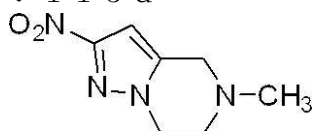
113c

磁気攪拌機、窒素吹込口及び還流冷却器を装着した 500 mL の三口丸底フラスコを窒素でパージし、113b (37.0 g、148 mmol) 及びクロロホルム (160 mL) を仕込んだ。反応物を氷/アセトン浴を用いて -5℃ に冷却し、亜リン酸トリプロミド (40.0 g、148 mmol) を少しずつ加えた。冷却浴を除去し、反応物を還流状態で 2 時間攪拌した。この後、反応物を -5℃ に冷却し、pH が 8.5 に達するまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (3×150 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2×50 mL)、ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して黄色残留物を得、これを穏やかに加熱しながら塩化メチレン (60 mL) に溶解した。ヘキサン (およそ 20 mL) を加え、溶液は濁り始めた。混合物を固体沈殿物が生成するまで加熱し、塩化メチレン (9 mL) を加え、溶液は透明になった。溶液を室温に冷却し、4 時間後、得られた結晶物を真空濾過により採取した。濾過ケーキを氷冷した塩化メチレン：ヘキサンの 1：2 混合物 (2×20 mL) で洗浄して、1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール (19.7 g) を得た。合わせた濾液を蒸発させ、手順を再度行って、更に 1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール 9.70 g を得た。固体を合わせ、高真空下に 18 時間乾燥して、1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール 113c を白色結晶物として収率 57% (26.0 g) で得た：融点 95~97℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (s, 1H), 4.63 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, J = 6.0 Hz).

【0236】

(実施例 113d)

5-メチル-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン 113d



113d

磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した 1 L の一口丸底フラスコに、THF (350 mL)、113c (10.0 g、32.2 mmol)、THF 中 2 M メチルアミン溶液 (113 mL、225 mmol) を仕込み、室温で 72 時間攪拌した。この後、反応物を減圧下に濃縮乾固し、得られた固体を酢酸エチル (75 mL) 及び 10% 炭酸カリウム水溶液 (75 mL) の混合物と共に攪拌した。水層を分離し、酢酸エチル (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を 10% 炭酸カリウム水溶液 (75 mL) で、続いてブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、113d を黄色固体として収率 97% (5.70 g) で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.62 (s, 1H), 4.28 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.67 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.52 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 183.0 (M+H)

【0237】

10

20

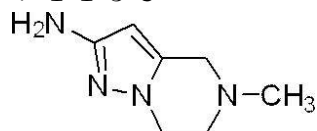
30

40

50

(実施例 113e)

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン 113e



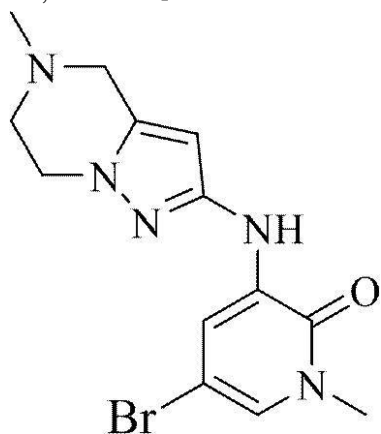
113e

500 mL のパール反応ボトルを窒素でパージし、炭素担持 10 %パラジウム (50 %含水、800 mg 乾燥重量) 及び 113d (4.00 g、2.20 mmol) のエタノール (160 mL) 中溶液を仕込んだ。ボトルをパール水素化装置に装着し、排気し、45 psi 圧となるよう水素ガスを仕込み、2 時間振盪した。この後、水素を排気し、窒素をボトル中に仕込んだ。セライト (登録商標) 521 (1.0 g) を加え、混合物をセライト (登録商標) 521 のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをエタノール (2×75 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮乾固して、113e (3.31 g) をオレンジ色固体として収率 99 %で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34 (s, 1H), 3.98 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.84 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.45 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 153.1 (M+H)

【0238】

(実施例 113f)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H)-オン 113f



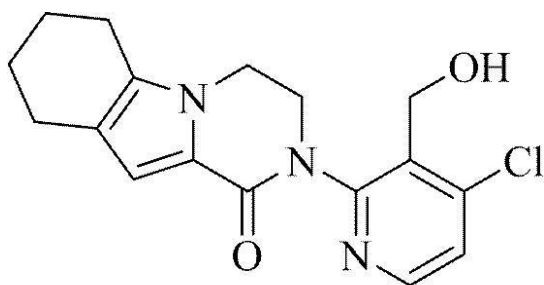
113f

磁気攪拌機を装着した密封管に、113e (1.02 g、6.7 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (2.15 g、8.1 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (610 mg、0.67 mmol)、2, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル (775 mg、1.34 mmol)、炭酸セシウム (4.37 g、13.6 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (30 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 110 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をジクロロメタン/メタノール (15:1、容量/容量) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、113f (380 mg、14 %) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 338

【0239】

(実施例 113g)

2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H)-オン 113g

**113g**

10

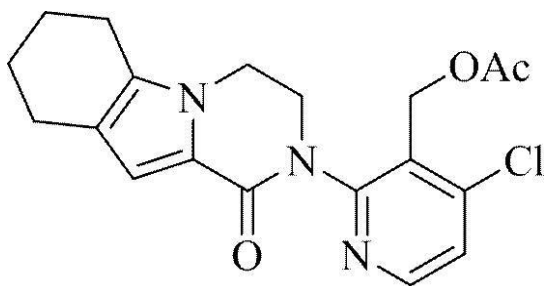
4-クロロ-2-((1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド103b(1.0g、3.0mmol)のメタノール(50mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(380mg、9.0mmol)を10℃で加え、混合物を更に30分間攪拌した。次いで反応混合物を水(1mL)でクエンチし、濃縮した。残留物をジクロロメタン(50mL)に溶解し、水(10mL)で洗浄した。有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させて、113gを黄色固体として得た(900mg、90%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 332。

**【0240】**

(実施例113h)

20

(4-クロロ-2-((1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート113h



30

**113h**

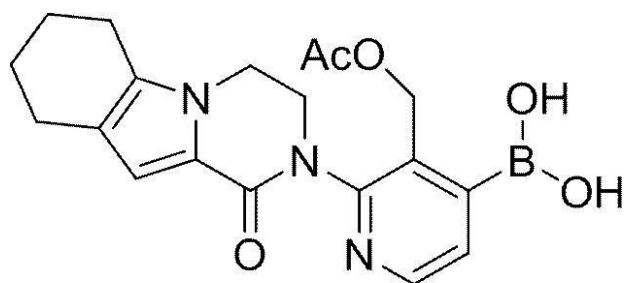
113g(900mg、2.7mol)及びトリエチルアミン(900mg、9.0mol)のジクロロメタン(5mL)中混合物に、室温で攪拌しながら塩化アセチル(600mg、6.0mol)を滴下添加し、更に1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、113hを白色固体として得た(950mg、94%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 374。

**【0241】**

(実施例113i)

40

(2-((1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート113i



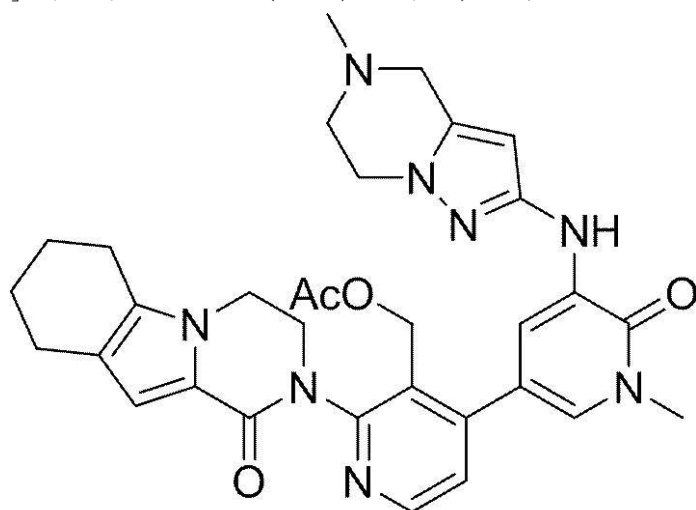
## 113i

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、113 h (950 mg、2.5 mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1.6 g、2.0 当量、5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (230 mg、0.1 当量、0.25 mmol)、X-phos (232 mg、0.2 当量、0.5 mmol)、AcOK (735 mg、3 当量、7.5 mmol) 及びジオキサン (20 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で14時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をPE/EA = 3/1 (10 mL) により洗浄して、113 i を黄色固体として得た (950 mg、87%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 383$ 。

【 0 2 4 2 】

(实施例 1 1 3 i)

(4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 113 j



## 113j

磁気攪拌機を装着した密封管に、113f (190mg、0.56mmol)、113i (215mg、0.56mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (47mg、0.056mmol)、1.0M NaOAc (93mg、1.12mmol、2.0当量)、1.0M K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (240mg、1.12mmol、2.0当量) 及びアセトニトリル (3mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物をジクロロメタン／メタノール (10：1、容量／容量) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、113j (300mg、94%) を茶褐色固体として得た。LCMS：[M+H]<sup>+</sup> 597

【 0 2 4 3 】

(实施例 1 1 3)

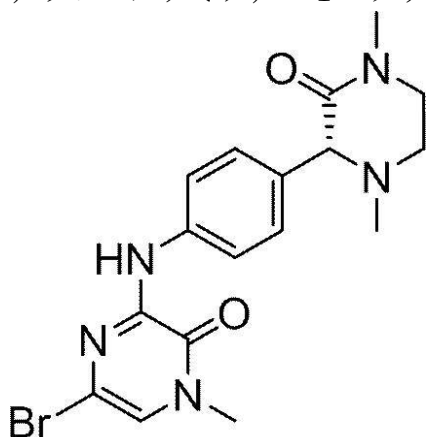
2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン 113

113j (300mg、0.50mmol) 及び LiOH·H<sub>2</sub>O (120mg、2.50mmol) の <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1、3mL) 及び H<sub>2</sub>O (1mL) 中混合物を、30℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を EtOAc (10mL×2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、113 (91mg、32%) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 555. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (d, J=5.0, 1H), 7.95 (d, J=5.0, 1H), 7.72 (d, J=2.0, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.01-5.02 (m, 1H), 4.61-4.62 (m, 1H), 4.48-4.49 (m, 1H), 4.32-4.33 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.0, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 2H), 1.78-1.79 (m, 2H)

【0244】

(実施例 114a)

(R)-5-ブromo-3-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-1-メチルピラジン-2(1H)-オン 114a



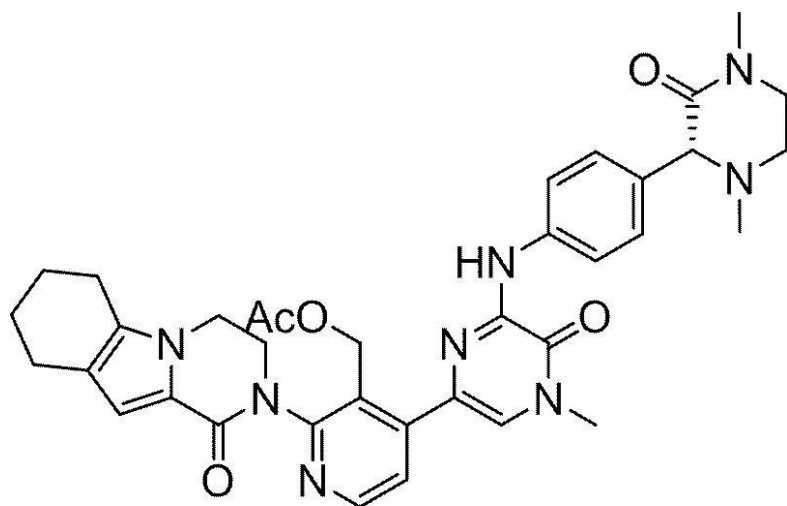
## 114a

磁気攪拌機を装着した密封管に、(R)-3-(4-アミノフェニル)-1,4-ジメチルピペラジン-2-オン (1.08g、5mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (1.47g、5.5mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.94g、15mmol) 及び <sup>i</sup>PrOH (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、水 (20mL) を加え、混合物を酢酸エチル (50mL×2) で抽出した。有機層を分離し、合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン/メタノール (10:1、容量/容量) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、114a (1.8g、90%) を赤色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 406

【0245】

(実施例 114b)

(R)-(4-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 114b

**114b**

磁気攪拌機を装着した密封管に、114a (228 mg、0.56 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i (215 mg、0.56 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (47 mg、0.056 mmol)、1.0 M NaOAc (93 mg、1.12 mmol、2.0当量)、1.0 M K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (240 mg、1.12 mmol、2.0当量)、及びアセトニトリル (3 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物をジクロロメタン/メタノール (10:1、容量/容量) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、114b (360 mg、96%) を茶褐色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 665。

**【0246】**

(実施例114)

(R)-2-(4-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン114

114b (360 mg、0.54 mmol) 及び LiOH·H<sub>2</sub>O (138 mg、2.76 mmol) の <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1、3 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中混合物を、30℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、114 (72 mg、21%) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 623. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (d, J=4.5, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.0, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.89-3.90 (m, 1H), 3.72-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21-3.22 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 4H), 2.71-2.56 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H)

**【0247】**

(実施例115a)

5-ブromo-1-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン115a

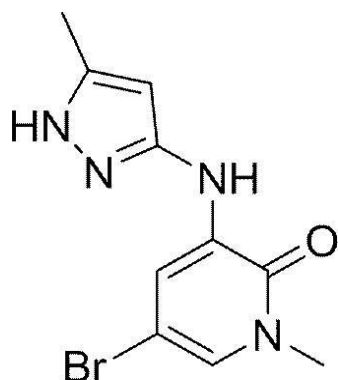
10

20

30

40





10

## 115a

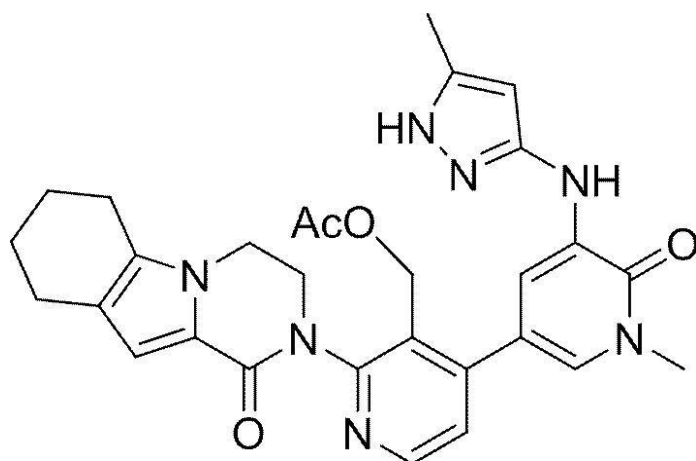
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(15mL)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(1g、10mmol)(1)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(4g、15mmol)(2)、及び炭酸セシウム(6.4g、20mmol)を仕込んだ。キサントホス(400mg、0.8mmol)及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(700mg、0.8mmol)を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をDCM:MeOH(20:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、115a(1.0g、35%)を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 283。

20

【0248】

(実施例115b)

4-(1-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド115b



30

## 115b

密封管に、CH<sub>3</sub>CN(10mL)及びH<sub>2</sub>O(3mL)中の115a(280mg、1mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(420mg、1.1mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(41mg、0.056mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(100mg)、及びNaOAc(50mg)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH(10:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して

50

、115bを淡黄色固体として収率35%（190mg）で得た。MS：[M+H]<sup>+</sup> 542。

【0249】

（実施例115）

2-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（1-メチル-5-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1（2H）-オン115

100mLの一口丸底フラスコに、THF/iPA/H<sub>2</sub>O（5mL/5mL/2mL）中の115b（190mg、0.35mmol）及びLiOH（85mg、3.5mmol）を攪拌しながら仕込んだ。この混合物を50℃で0.5時間攪拌した。次いでH<sub>2</sub>O（20mL）を加え、混合物をEA（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して黄色固体を得、これを逆相分取HPLCにより更に精製して、115を白色固体として得た（48mg、収率30%）。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 500. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.44（d, J=6.0, 1H）, 7.95（s, 1H）, 7.69（s, 1H）, 7.44（s, 1H）, 7.30（d, J=6.0, 2H）, 6.87（s, 1H）, 5.74（s, 1H）, 4.59-3.86（m, 7H）, 3.69（s, 3H）, 2.57-2.56（m, 4H）, 2.25（s, 3H）1.88-1.77（m, 4H）

【0250】

（実施例116a）

3-ブロモ-5-〔6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1（9）,2（7）,3-トリエン-5-イル〕ピリジン-4-カルバルデヒド116a



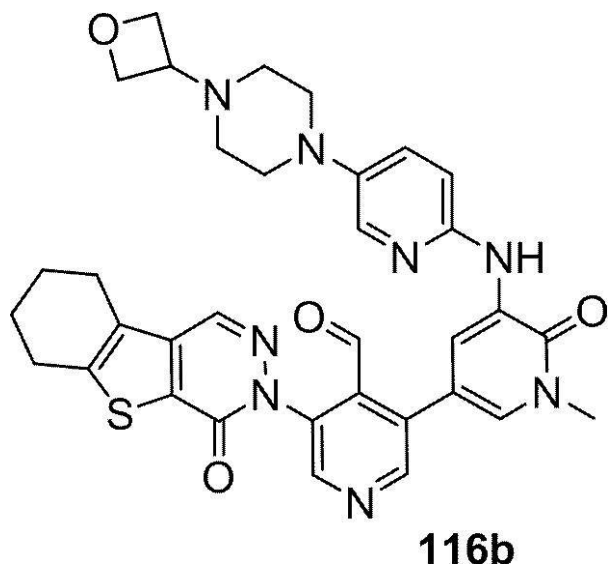
116a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（15mL）、3,5-ジブロモイソニコチンアルデヒド（200mg、0.76mmol）、8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1（9）,2（7）,3-トリエン-6-オン191d（160mg、0.76mmol）及び炭酸セシウム（176mg、1.5mmol）を仕込んだ。ヨウ化第一銅CuI（100mg、0.76mmol）及び4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン（127mg、0.52mmol）を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をEtOAc/PE（1:2）で溶離するフラッシュカラム上で精製して、116a（80mg、30%）を得た。MS：[M+H]<sup>+</sup> 390。

【0251】

（実施例116b）

3-〔1-メチル-5-（〔5-〔4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル〕-5-〔6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1（9）,2（7）,3-トリエン-5-イル〕ピリジン-4-カルバルデヒド116b



10

密封管に、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中の 116a (80 mg、0.20 mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 1011 (96 mg、0.20 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (18 mg、0.02 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (30 mg) 及び  $\text{NaOAc}$  (20 mg) を仕込んだ。系を排気し、 $\text{N}_2$  で再充填した。反応混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、116b を収率 35% (46 mg) で得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 651$ 。

20

## 【0252】

(実施例 116)

4-ヒドロキシメチル-3-[1-メチル-5-( {5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカー-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン 116

30

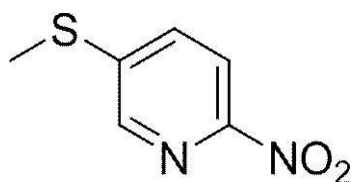
116b (46 mg、0.07 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.7 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (1.0 mL) でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、116 (12 mg、28%) を黄色固体として得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 653$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (d,  $J=2.0$ , 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.46-4.44 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.06 (t,  $J=4.5$ , 4H), 2.94-2.93 (m, 2H), 2.85-2.84 (m, 2H), 2.38 (t,  $J=4.0$ , 4H), 1.89-1.84 (m, 4H)

40

## 【0253】

(実施例 117a)

5-(メチルチオ)-2-ニトロピリジン 117a

**117a**

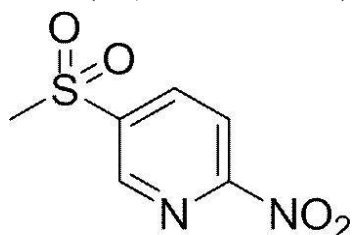
5-クロロ-2-ニトロピリジン (3 g、18 mmol) の MeOH (20 mL) 中混合物に、ナトリウムメタンチオレート (1.4 g、20 mmol) を 0℃ で加え、混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空乾固して、粗製の 117a を黄色固体として得 (2 g、66%)、精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+$  171。

10

【0254】

(実施例 117b)

5-(メチルスルホニル)-2-ニトロピリジン 117b



20

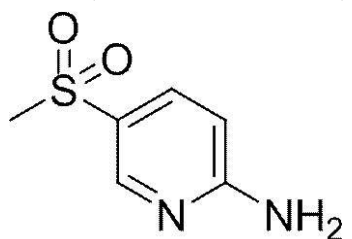
**117b**

117a (260 mg、0.5 mmol) の酢酸 (15 mL) 中混合物に、 $H_2O_2$  (30% 水溶液) (7.5 mL) を加え、反応混合物を 25℃ で終夜攪拌した。反応溶液を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、濃縮して淡黄色液体とし、(EtOAc/PE: 1:3) を用いるシリカゲルにより精製して、117b (2 g、86%) を得た。MS:  $[M+H]^+$  203。

【0255】

(実施例 117c)

5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミン 117c



30

**117c**

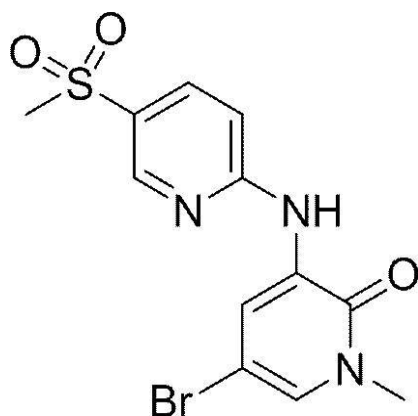
117b (2 g、10 mmol)、MeOH (10 mL)、Pd/C (120 mg) のメタノール (8 mL) 中混合物を、 $H_2$  (50 Psi) 下 25℃ で終夜攪拌した。Pd/C を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、117c (1.7 g、98%) を得た。MS:  $[M+H]^+$  173。

40

【0256】

(実施例 117d)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 117d



10

### 117d

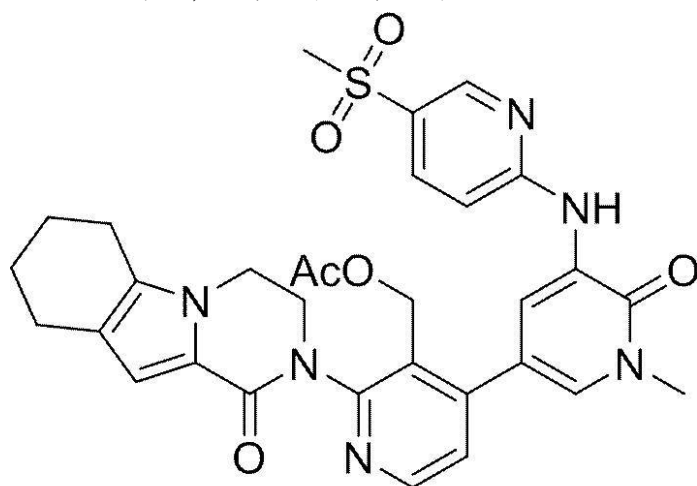
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(15mL)、117c(1.7g、10mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(5.2g、20mmol)及び炭酸セシウム(6.4g、20mmol)を仕込んだ。キサントホス(300mg、0.8mmol)及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(500mg、0.8mmol)を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。混合物を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をDCM:MeOH(20:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、117d(1g、30%)を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 358。

20

【0257】

(実施例117e)

(4-(1-メチル-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート117e



30

### 117e

密封管に、MeCN(8mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)中の117d(100mg、0.28mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(115mg、0.3mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(25mg、0.03mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(126mg、0.6mmol)及びNaOAc(60mg、0.6mmol)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM:MeOH(20:1)で溶離するシリカゲルフラッシュ

50

ュカラムにより精製して、117e (100mg、40%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  617。

# 【0258】

(実施例117)

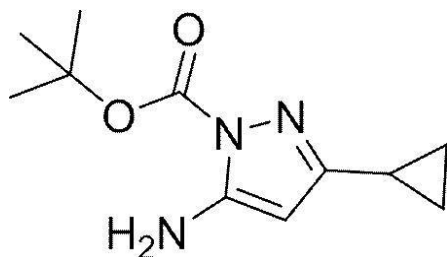
2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン117

100mLの一口丸底フラスコに、THF/iPA/H<sub>2</sub>O (5mL/5mL/2mL)中の117e (100mg、0.2mmol)及びLiOH (50mg、2mmol)を攪拌しながら仕込んだ。この混合物を50℃で0.5時間攪拌した。次いでH<sub>2</sub>O (20mL)を加え、混合物をEA (30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して黄色固体を得、これを逆相分取HPLCにより更に精製して、117を白色固体として得た (72mg、収率90%)。MS:  $[M+H]^+$  575. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.0, 1H), 8.60 (d, J=2.5, 1H), 8.50 (d, J=2.5, 1H), 7.98 (dd, J=2.5, 4.0, 1H), 7.69 (d, J=2.4, 1H), 7.49-7.47 (d, J=9.0, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.99 (t, J=4.5, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 4H)

# 【0259】

(実施例118a)

tert-ブチル 5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート118a



**118a**

3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (0.25g、2mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.828g、6mmol) の THF (5mL) 中混合物に、THF (5mL) 中の (Boc)<sub>2</sub>O (0.436g、2mmol) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濃縮した。残留物を6:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムにより精製して、118aを白色固体として得た (240mg、54%)。LCMS:  $(M-Boc)^+$  124。

# 【0260】

(実施例118b)

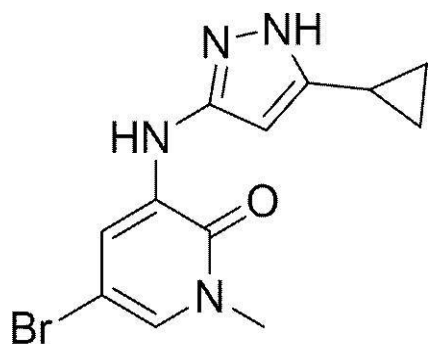
5-ブロモ-3-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン118b

10

20

30

40

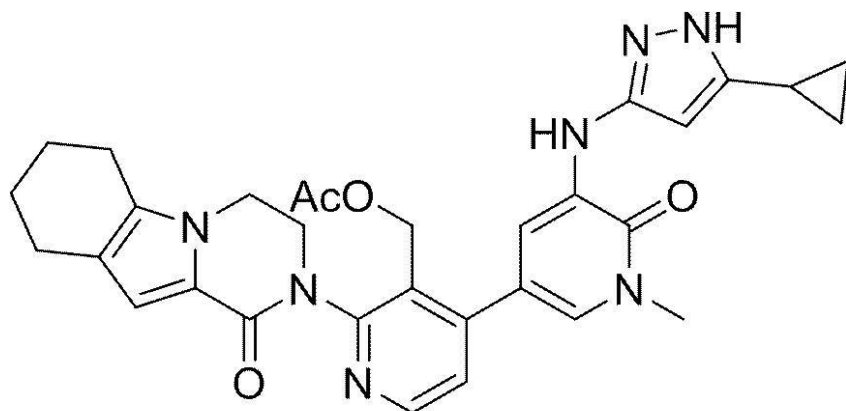
**118b**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサラン(15mL)、118a(455mg、1.95mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.40g、1.5mmol)及び炭酸セシウム(1.22g、3.75mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス(87mg、0.15mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(70mg、0.075mmol)を加え、反応混合物を15時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(30mL)と水(30mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をDCM/MeOH(50:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、118bを黄色固体として得た(320mg、50%)。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> 309. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.5, 1H), 7.35 (d, J = 2.5, 1H), 5.77 (d, J = 2, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)

**【0261】**

(実施例118c)

(4-(5-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート118c

**118c**

磁気攪拌機を装着した密封管に、118b(310mg、1mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(385mg、1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(80mg、0.1mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(424mg、2mmol)、NaOAc(165mg、2mmol)、CH<sub>3</sub>CN(15mL)及び水(1mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した

後、混合物を110℃で3時間加熱した。これを真空中で蒸発させた。残留物をジクロロメタン／メタノール（50：1、容量／容量）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、118c（400mg、68%）を黄色固体として得た。LCMS： $[M+H]^+$  569

# 【0262】

（実施例118）

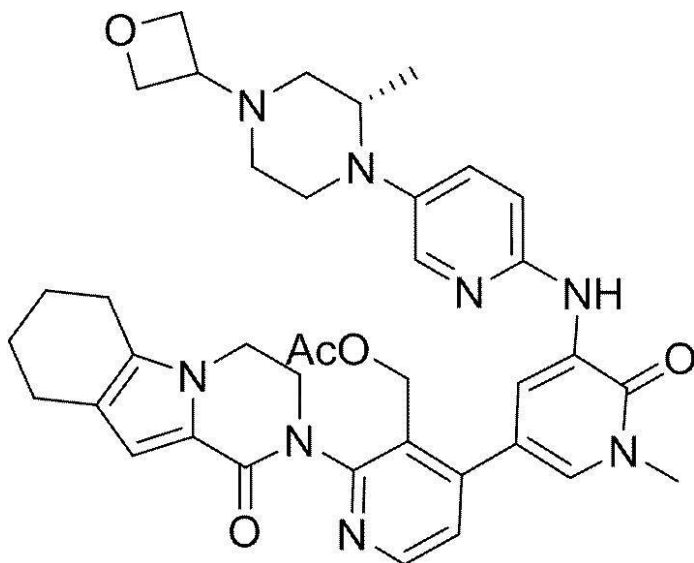
2-（4-（5-（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ）-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-3-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-イル）-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1（2H）-オン118

118c（350mg、0.62mmol）及びLiOH・H<sub>2</sub>O（260mg、6.2mmol）のiPrOH／THF（1：1、3mL）及びH<sub>2</sub>O（1mL）中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAc（10mL×2）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、118（200mg、54%）を白色固体として得た。LCMS： $[M+H]^+$  526. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO） $\delta$  11.83（s, 1H），8.48（d, J=5, 1H），8.05（d, J=2, 1H），8.03（s, 1H），7.38（d, J=2, 1H），7.31（d, J=5, 1H），6.58（s, 1H），5.81（d, J=2, 1H），4.95（t, J=5, 1H），4.49-4.51（m, 1H），4.38-4.40（m, 1H），4.19-4.21（m, 3H），3.85-3.87（m, 1H），3.58（s, 3H），2.61-2.62（m, 1H），2.56-2.57（m, 1H），2.48-2.49（m, 2H），1.81-1.82（m, 3H），1.70-1.71（m, 2H），0.88-0.89（m, 2H），0.63-0.64（m, 2H）

# 【0263】

（実施例119a）

（S）-（4-（1-メチル-5-（5-（2-メチル-4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-（1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）ピリジン-3-イル）メチルアセテート119a



**119a**

118cに記載した通りの手順に従い、（2-（1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-3-イル）メチルアセテート113i（250mg）及び（S）-5-ブromo-1-メチル-3-（3-メチル-5-（4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン130e（233mg）を反応させて、



119aを黄色固体として得た(230mg、62%)。LCMS:  $[M+H]^+ 693$   
【0264】

(実施例119)

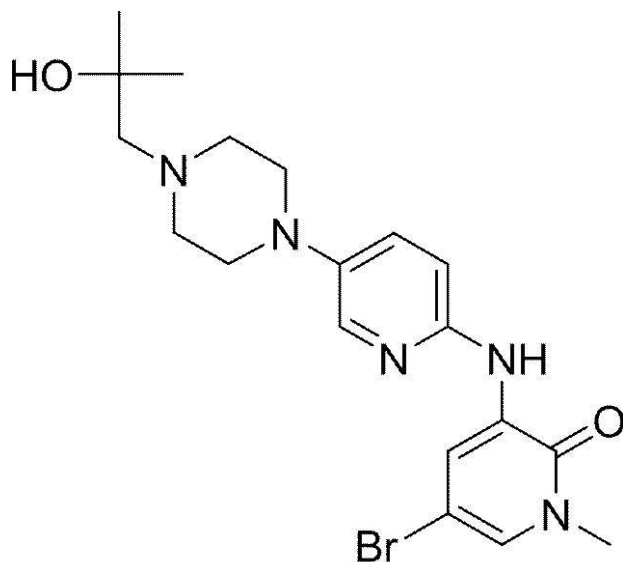
(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン119

118に記載した通りの手順に従い、 $iPrOH/THF(1:1)$ 及び $H_2O$ 中にて119aを $LiOH \cdot H_2O$ で酢酸加水分解して、119を白色固体として得た(184mg、85%)。LCMS:  $[M+H]^+ 651$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=2.5$ , 1H), 8.50 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.35 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.33 (d,  $J=7.0$ , 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d,  $J=9.0$ , 1H), 5.04-5.06 (m, 1H), 4.62-4.73 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t,  $J=6.0$ , 1H), 3.48 (s, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 7H), 2.24 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 0.99 (d,  $J=6.5$ , 3H).

【0265】

(実施例120a)

5-ブロモ-3-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン120a



**120a**

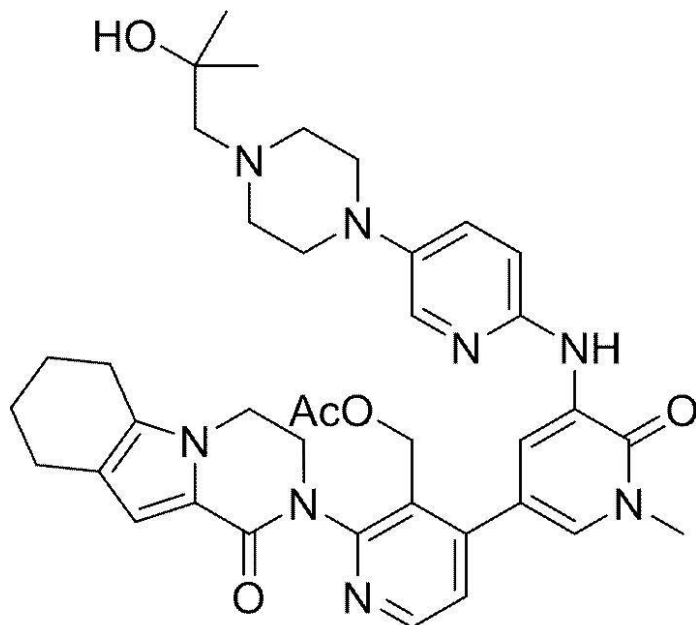
磁気攪拌機を装着した密封管に、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン101j(500mg、1.37mmol)、2,2-ジメチルオキシラン(990mg、13.7mmol)、 $Cs_2CO_3$ (1.3g、4.11mmol)及び $CH_3CN$ (15mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で15時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。このように得られた粗製の120aを更には精製せずに次のステップに使用した(460mg、77%)。LCMS:  $[M+H]^+ 437$ .

【0266】

(実施例120b)

(4-(5-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1

, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 120b



**120b**

118cの調製に記載した通りの手順に従い、120a (435mg、1.0mmol) 及び3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2 (1H) -イル) ピリジン-4-イルボロン酸113i (383mg、1mmol) を反応させて、120b (437mg、63%) を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 696$ 。

【0267】

(実施例120)

2-(4-(5-(5-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-1 (2H) -オン 120

118の調製に記載した通りの手順に従い、 $iPrOH/THF$  (1:1) 及び $H_2O$  中にて120b (70mg、0.1mmol) を $LiOH \cdot H_2O$ で酢酸加水分解して、120 (27mg、42%) を灰色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ 653$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=3$ , 1H), 8.50 (d,  $J=5$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=3$ , 1H), 7.46 (d,  $J=2$ , 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=9$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.87-3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.03-3.05 (m, 4H), 2.64-2.66 (m, 5H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.70-1.71 (m, 4H), 1.10 (s, 6H).

【0268】

(実施例121a)

4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 121a

フラスコに、 $THF$  (5mL) 及び $H_2O$  (1mL) 中の4-クロロ-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 103b (88mg、0.27mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 1011 (125mg、0.27mmol)、 $PdCl_2$  (

10

20

30

40

50

d p p f) (18 mg、0.02 mmol)、 $K_3PO_4$  (30 mg) を仕込んだ。系を排気し、 $N_2$  で再充填した。反応混合物を4時間還流し、次いで室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をDCM/MeOH (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、121a (90 mg、56%) を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 633$ 。

#### 【0269】

(実施例121)

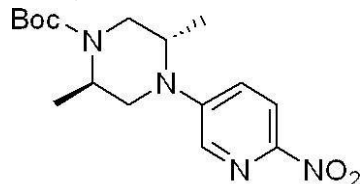
2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン121

121a (76 mg、0.12 mmol) のメタノール (4 mL) 中懸濁液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.7 mmol) を加え、30分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (1.0 mL) でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、121 (56 mg、74%) を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 635$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.66 (d,  $J=2.0$ , 1H), 8.57 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.93 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.85 (d,  $J=2.5$ , 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=6.0$ , 1H), 6.81 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.67 (d,  $J=6.0$ , 1H), 5.08 (d,  $J=11.5$ , 1H), 4.67-4.72 (m, 4H), 4.51 (d,  $J=12.0$ , 1H), 4.35 (t,  $J=12.0$ , 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 4H), 2.52-2.53 (m, 4H), 1.94-1.95 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 2H).

#### 【0270】

(実施例122a)

(2R, 5S)-tert-ブチル 2,5-ジメチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート122a



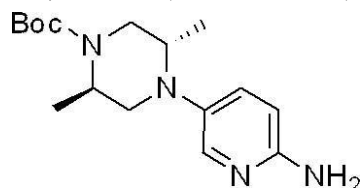
122a

化合物101gに記載した通りの手順に従い、(2R, 5S)-tert-ブチル-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、6.0 mmol) 及び5-ブロモ-2-ニトロピリジン (1212 mg、6.0 mmol) を反応させて、122aを黄色固体として得た (1500 mg、75%)。LCMS:  $[M+H]^+ 337$

#### 【0271】

(実施例122b)

(2R, 5S)-tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート122b



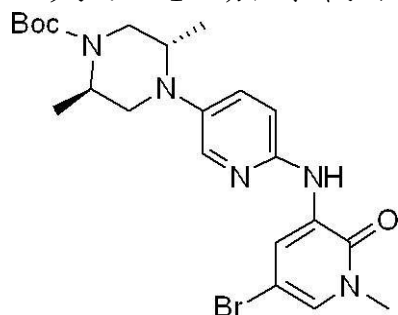
122b

化合物101hに記載した通りの手順に従い、122a (1.5 g、4.46 mmol) を反応させて、122bを黄色固体として得た (1130 mg、83%)。LCMS:  $[M+H]^+ 307$

#### 【0272】

(実施例122c)

(2R, 5S)-tertブチル4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート122c



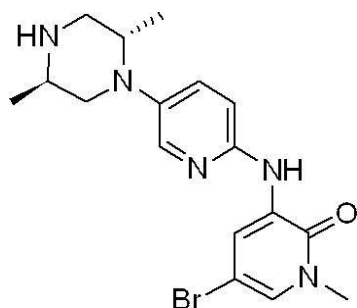
122c

化合物101iに記載した通りの手順に従い、122b(766mg、2.50mmol)及び3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(668mg、2.50mmol)を反応させて、122cを黄色固体として得た(978mg、79%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 492

【0273】

(実施例122d)

(2R, 5S)-tertブチル4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート122d



122d

化合物101jに記載した通りの手順に従い、122c(978mg、1.99mmol)を反応させて、122dを黄色固体として得た(700mg、90%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 392

【0274】

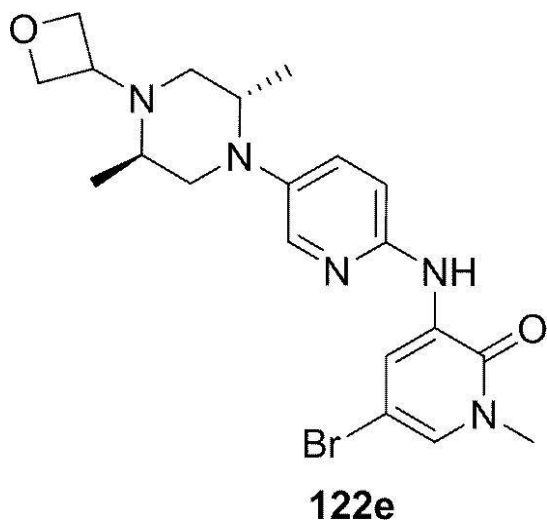
(実施例122e)

5-ブロモ-3-(5-((2S, 5R)-2,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン122e

10

20

30



10

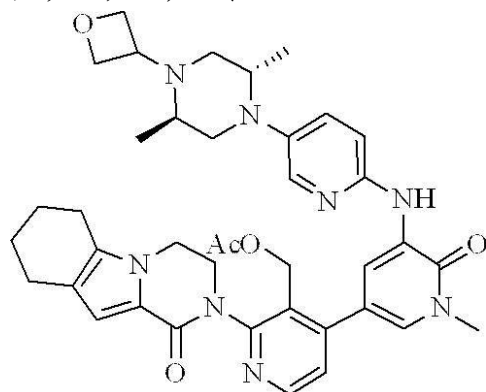
化合物 101k に記載した通りの手順に従い、122d (700mg、1.79mmol) を反応させて、122e を黄色固体として得た (723mg、91%)。LCMS:  $[M+H]^+ 448$

【0275】

(実施例 122f)

(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 122f

20



30

**122f**

化合物 113j に記載した通りの手順に従い、122e (723mg、1.62mmol) 及び 3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸 113i (613mg、1.62mmol) を反応させて、122f を黄色固体として得た (464mg、41%)。LCMS:  $[M+H]^+ 707$

40

【0276】

(実施例 122)

2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 122

化合物 113 に記載した通りの手順に従い、122f (464mg、0.66mmol)

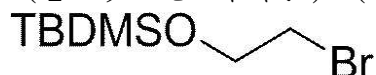
50

）を水酸化リチウムで加水分解して、122を白色固体として得た（83mg、20%）。LCMS:  $[M+H]^+$  665.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=2.5$ , 1H), 8.51 (d,  $J=5.0$ , 1H), 8.03 (d,  $J=2.5$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=2.5$ , 1H), 7.38 (d,  $J=5.0$ , 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d,  $J=9.0$ , 1H), 5.07 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.68-4.61 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.48 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.80 (s, 2H), 0.91 (t,  $J=5.5$ , 6H)

【0277】

（実施例123a）

（2-ブロモエトキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン123a



10

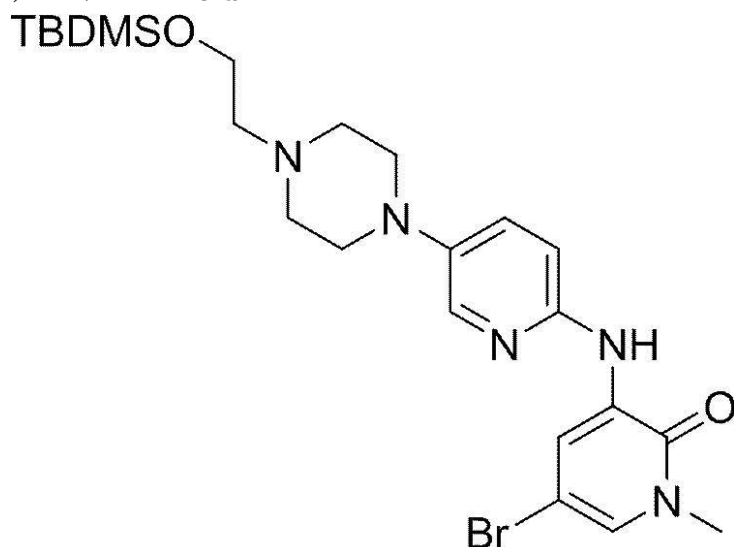
## 123a

2-ブロモエタノール（5.0g、40.3mmol）のDCM（20mL）中溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド（9.1g、60.5mmol）を加え、続いてトリエチルアミン（8.14g、80.6mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（49.2mg、0.4mmol）を加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を1N HClと酢酸エチルとの間で分配した。水溶液部分を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して黄色油状物を得、これをPE:EA（50:1）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、123aを無色油状物として得た（6.0g、62.4%）。LCMS:  $(M+H)^+$  241。

【0278】

（実施例123b）

5-ブロモ-3-（5-（4-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン123b



30

40

## 123b

123a（231mg、0.96mmol）のMeCN（40mL）中懸濁液に、70℃で5-ブロモ-1-メチル-3-（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン101j（350mg、0.96mmol）を加えた。反応混合物を3日間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得ら

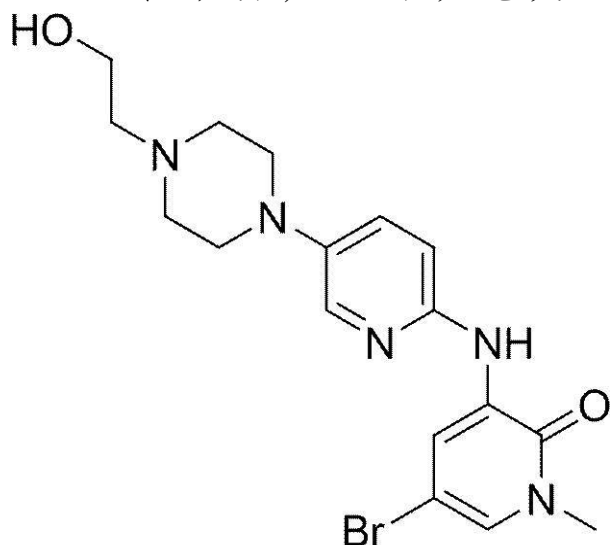
50

れた残留物をジクロロメタン／メタノール（３０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１２３ｂを黄色固体として得た（４５２ｍｇ、９０％）。ＭＳ：〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup> ５２４．７。

【０２７９】

（実施例１２３ｃ）

５－ブロモ－３－（５－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン１２３ｃ



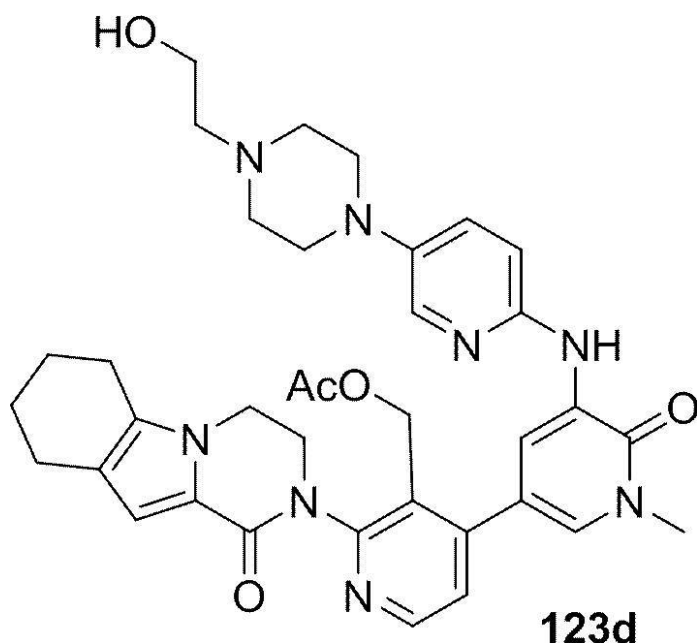
### 123c

１２３ｂ（３００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中懸濁液に、室温でＬ（－）－カンファースルホン酸（１９９ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を終夜攪拌した。水（２０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、１２３ｃ（３２５ｍｇ、９５％）を黄色固体として得た。ＭＳ：〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup> ４０８．７。

【０２８０】

（実施例１２３ｄ）

（４－（５－（５－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イルアミノ）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（１－オキソ－３，４，６，７，８，９－ヘキサヒドロピラジノ〔１，２－ａ〕インドール－２（１Ｈ）－イル）ピリジン－３－イル）メチルアセテート１２３ｄ



密封管に、123c (200 mg、0.49 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸(113i) (188 mg、0.49 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg、0.049 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (208 mg、0.98 mmol)、NaOAc (133 mg、0.98 mmol)、H<sub>2</sub>O (3 mL) 及び MeCN (50 mL) を仕込んだ。混合物を110℃で3時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物をDCM/MeOH (30:1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、123d (187 mg、57%) を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 667.7。

【 0 2 8 1 】

(实施例 1 2 3)

2-(4-(5-(5-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 123

123d (187 mg, 0.28 mmol) 及び LiOH (235 mg, 5.6 mmol) の iPrOH/THF (1:1, 3.5 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを真空中で蒸発させ、残留物を EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、123 (40 mg, 31%) を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 625.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.5, 1H), 8.49 (d, J = 5.0, 1H), 7.92 (d, J = 2.5, 1H), 7.82 (d, J = 2.0, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.5, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, J = 9.5, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.62 (d, J = 10, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 5H), 3.15-3.12 (m, 4H), 2.74-2.54 (m, 10H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 3H)

【 0 2 8 2 】

(实施例 1 2 4 a)

4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, <sup>7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カル  
バルデヒド 124 a

2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド 103a (641mg、2.9mmol) 及び 8-チア-4,5-ジアザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカ-1 (9)



、2 (7)、3-トリエン-6-オン191d (400mg、1.94mmol) のジオキサン (20mL) 中懸濁液に、 $K_2CO_3$  (536mg、3.88mmol)、CuI (369mg、1.94mmol) 及び4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン (471mg、1.96mmol) を加えた。窒素を得られた溶液に30分間吹き込んだ後、混合物を80℃で16時間攪拌した。これを室温に冷却し、 $H_2O$  (100mL) 中に加えた。水層を分離し、酢酸エチル (2×200mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をPE:EA (5:1) で溶離するフラッシュカラム上で精製して、124a (230mg、34%) を得た。LCMS:  $[M+H]^+$  346

【0283】

10

(実施例124b)

4-[1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカー1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド124b

丸底フラスコに、124a、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン1011 (271mg、0.58mmol)、 $PdCl_2$  (dppf) (50mg、0.06mmol)、 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$  (323mg、1.16mmol)、THF (15mL) 及び $H_2O$  (5mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を70℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー上で精製して、124bを黄色固体として得た (200mg、53%)。LCMS:  $[M+H]^+$  651

20

【0284】

(実施例124)

3-ヒドロキシメチル-4-[1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカー1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン124

30

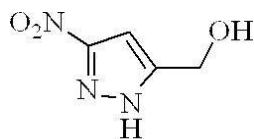
4-[1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカー1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド124b (200mg、0.31mmol)、 $NaBH_4$  (35mg、0.92mmol) 及び $CH_3OH$  (10mL) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。次いで混合物を $CH_2Cl_2$  (10mL×2) で抽出した。合わせた $CH_2Cl_2$  抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、124 (100mg、50%) を黄色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+$  653.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.46-8.48 (m, 2 H), 7.88 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.24 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 4.85-4.87 (m, 1 H), 4.55-4.57 (m, 2 H), 4.45-4.47 (m, 2 H), 3.67-4.39 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.42-3.45 (m, 1 H), 3.06-3.08 (m, 4 H), 2.95 (s, 2 H), 2.87 (s, 2 H), 2.38-2.40 (m, 4 H), 1.87-1.89 (m, 4 H).

40

【0285】

(実施例125a)

(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール125a

**125a**

機械式攪拌機、滴下漏斗及び窒素吹込口を装着した3 Lの三口丸底フラスコを窒素でパージし、3-ニトロピラゾール-5-カルボン酸(28.0 g、178 mmol)及びTHF(420 mL)を仕込み、氷/アセトン浴を用いて-5℃に冷却した。ボラン-THF錯体溶液(1.0 M、535 mL、535 mmol)を、内部反応温度が5℃未満に維持される速度で加えた。添加完了後、冷却浴を除去し、反応物を室温で18時間攪拌した。この後、反応物を氷/アセトン浴を用いて-5℃に冷却し、水(70 mL)及び4 N塩酸(70 mL)を加え、ボラン錯体をピラゾールで分解するために、反応物を還流状態で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮しておよそ30 mLの容量にした。酢酸エチル(175 mL)を加え、混合物を15分間攪拌した。水層を分離し、酢酸エチル(4×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、125aを薄黄色固体として収率94%(24.0 g)で得た：<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.53(d, 2H, J = 5.1 Hz); MS (ESI+) m/z 144.0 (M+H)

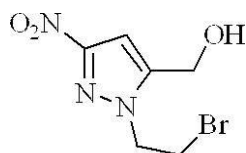
10

【0286】

20

(実施例125b)

(1-(2-ブロモエチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール125b

**125b**

機械式攪拌機及び温度調節器を装着した1 Lの三口丸底フラスコを窒素でパージし、125a(25.0 g、175 mmol)、DMF(250 mL)及び炭酸セシウム(70.0 g、215 mmol)を仕込み、104℃で5分間加熱した。次いで反応混合物を氷/アセトン浴を用いて0℃に冷却し、ジブロモエタン(329 g、1.75 mol)を少しずつ加えた(発熱無し)。反応物を0℃で1時間、次いで室温で4時間攪拌した。この後、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(40 g)の水(400 mL)中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸エチル(450 mL)を加え、水層を分離し、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の125bをオレンジ色油状物として収率86%(37.5 g)で得た：<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.66 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.83 (t, 2H, J = 6.3 Hz); MS (ESI+) m/z 249.9 (M+H).

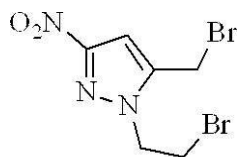
30

40

【0287】

(実施例125c)

1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール125c

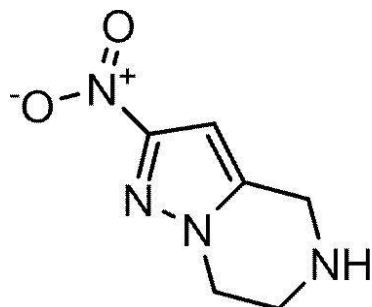
**125c**

磁気攪拌機、窒素吹込口及び還流冷却器を装着した500 mLの三口丸底フラスコを窒素でパージし、125b (37.0 g、148 mmol) 及びクロロホルム (160 mL) を仕込んだ。反応物を氷／アセトン浴を用いて−5℃に冷却し、亜リン酸トリブロミド (40.0 g、148 mmol) を少しずつ加えた。冷却浴を除去し、反応物を還流状態で2時間攪拌した。この後、反応物を−5℃に冷却し、pHが8.5に達するまで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (3×150 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2×50 mL)、ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して黄色残留物を得、これを塩化メチレン (60 mL) 中で穏やかに加熱しながら溶解した。ヘキサン (およそ20 mL) を加え、溶液は濁り始めた。混合物を固体沈殿物が生成するまで加熱し、塩化メチレン (9 mL) を加え、溶液は透明になった。溶液を室温に冷却し、4時間後、得られた結晶物を真空濾過により採取した。濾過ケーキを氷冷した塩化メチレン：ヘキサンの1：2混合物 (2×20 mL) で洗浄して、1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール (19.7 g) を得た。合わせた濾液を蒸発させ、手順を再度行って、更に1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール 9.70 g を得た。固体を合わせ、高真空下に18時間乾燥して、125cを白色結晶物として収率57% (26.0 g) で得た：融点95～97℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (s, 1H), 4.63 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, J = 6.0 Hz).

【0288】

(実施例125d)

2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン 125d

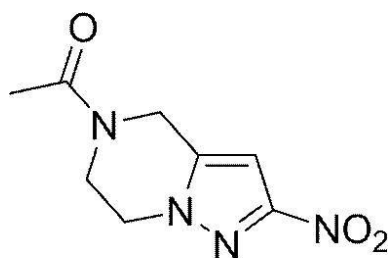
**125d**

磁気攪拌機を装着した密封管に、125c (4 g、12.9 mmol)、0.5 M アンモニアのジオキサン中溶液 (200 mL) を仕込んだ。得られた混合物を50℃に終夜注意深く加熱した。この後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物にH<sub>2</sub>O (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) を加えた。水層を分離し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。得られた溶液を減圧下に濃縮して、粗製の125dを収率100% (2.1 g) で得た。

【0289】

(実施例125e)

1-(2-ニトロ-6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5(4H)-イル) エタノン 125e

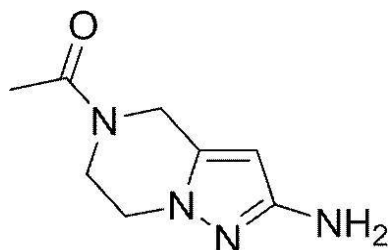
**125e**

200 mL の丸底フラスコに、125d (2.1 g、12.9 mmol)、トリエチルアミン (5.5 mL、38.7 mmol)、塩化アセチル (1.1 mL、15.5 mmol) 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) を仕込んだ。混合物を室温で終夜攪拌した。この後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を加えた。水層を分離し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた水性抽出物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH (9 : 1) (2×50 mL) で逆抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで脱水した。得られた残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 9 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH の濃度勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、125e を収率 84% (2.3 g) で得た。

【0290】

(実施例 125f)

1-(2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)エタノン 125f

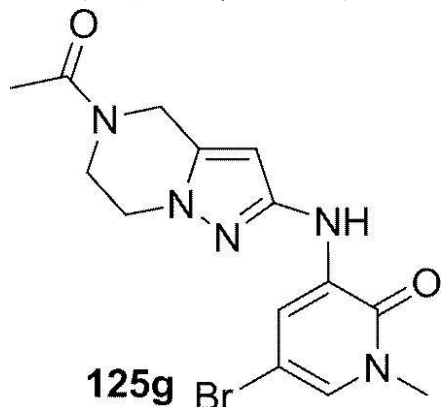
**125f**

500 mL のパール水素化ボトルに、125e (2.3 g、10.9 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、570 mg 乾燥重量) 及びエタノール (100 mL) を仕込んだ。ボトルを排気し、50 psi 圧となるよう水素ガスを仕込み、パール水素化装置上で 2 時間振盪した。触媒をセライト (登録商標) 521 のパッドを通して濾別し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH (1 : 1) (500 mL) で洗浄した。得られた溶液を減圧下に濃縮して、粗製の 125f を収率 95% (1.9 g) を得た。

【0291】

(実施例 125g)

3-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 125g

**125g**

10

20

30

40

50

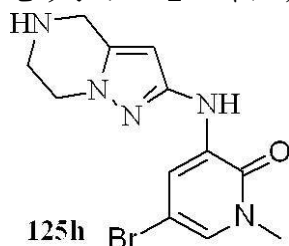
密封管に磁気攪拌機を装着し、1, 4-ジオキサン (67 mL) 中の 125f (860 mg、4.8 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (1.8 g、6.7 mmol) 及び炭酸セシウム (3.4 g、10.5 mmol) を仕込んだ。窒素を溶液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (330 mg、0.6 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (300 mg、0.3 mmol) を加え、反応混合物を100℃に16時間加熱した。この後、H<sub>2</sub>O (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を加えた。水層を分離し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。得られた残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ 60 : 35 : 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O : MeOH の濃度勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、125g (720 mg) を収率41%で得た。

10

## 【0292】

(実験例125h)

5-ブロモ-1-メチル-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H)-オン 125h



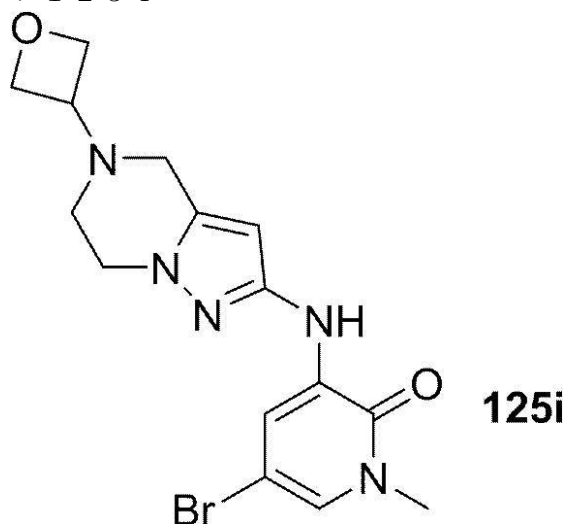
20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、125g (250 mg、0.7 mmol)、NaOH水溶液 (5 N、6 mL)、エタノール (6 mL) を仕込んだ。混合物を還流状態で30分間攪拌した。この後、酢酸エチル (5 mL) 及び水 (5 mL) を加えた。分離した水層を酢酸エチル (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の125hを収率91% (200 mg) で得た。

## 【0293】

(実施例125i)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H)-オン 125i



40

5-ブロモ-1-メチル-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H)-オン (125h) (250 mg、0.78 mmol) 及びオキセタン-3-オン (600 mg、8.3 mmol) をメタノ

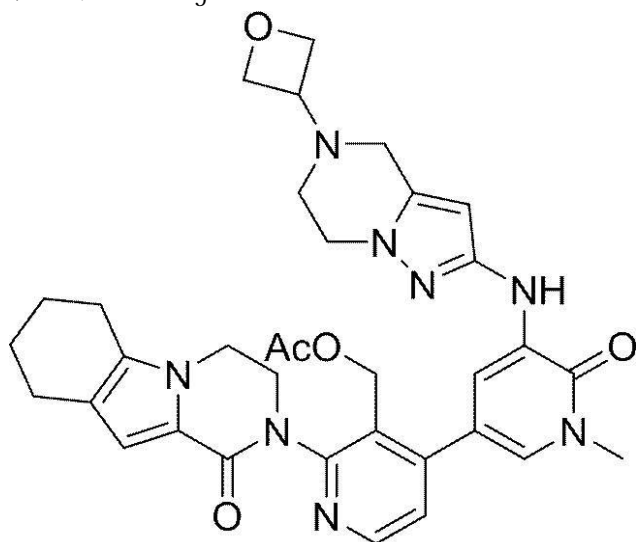
50

ール（8 mL）中で混合し、101kと同様の手順を用いて、化合物125iを合成した。メタノール（8 mL）中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（148 mg、3 mmol）及び塩化亜鉛（165 mg、1.5 mmol）を加え、反応物を48℃で12時間加熱した。後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、60：35：5塩化メチレン／ジエチルエーテル／メタノール）により、5-ブロモ-1-メチル-3-（5-（オキセタン-3-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン（125i）を薄緑色固体として収率34%（100 mg）で得た：MS（ESI+）m/z 382.1（M+H）。

#### 【0294】

（実施例125j）

（4-（1-メチル-5-（5-（オキセタン-3-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-（1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）ピリジン-3-イル）メチルアセテート125j



### 125j

化合物113jに記載した通りの手順に従い、3-（アセトキシメチル）-2-（1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）ピリジン-4-イルボロン酸113i（200 mg、0.52 mmol）及び125i（198 mg、0.52 mmol）を反応させて、125jを黄色固体として得た（200 mg、60%）。LCMS：[M+H]<sup>+</sup> 639

#### 【0295】

（実施例125）

2-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（1-メチル-5-（5-（オキセタン-3-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピリジン-2-イル）-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1（2H）-オン125

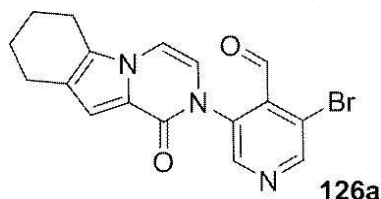
実施例123に記載した通りの手順に従い、125j（200 mg、0.31 mmol）を水酸化リチウムにより加水分解して、125を白色固体として得た（116 mg、62%）。LCMS：[M+H]<sup>+</sup> 597. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.48（d, J=5.0, 1H），7.95（d, J=2.0, 1H），7.69（d, J=2.0, 1H），7.43（s, 1H），7.34（d, J=5.5, 1H），6.89（s, 1H），5.73（s, 1H），5.02（t, J=6.5, 1H），4.75（t, J=6.5, 2H），4.67（t, J=6.5, 2H）

, 4.61-4.63 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (d, J=4.5, 2H), 2.82 (t, J=4.5, 2H), 2.50-2.62 (m, 4H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H)

【0296】

(実施例126a)

3-ブロモ-5-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) イソニコチンアルデヒド 126a



10

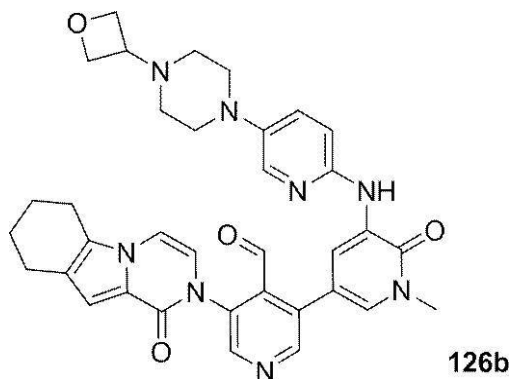
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (15mL)、3, 5-ジブロモイソニコチンアルデヒド (604mg、2.28mmol)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H) -オン (142mg、0.76mmol) 及び炭酸セシウム (485mg、1.5mmol) を仕込んだ。CuI (143mg、0.76mmol) 及び4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン (127mg、0.52mmol) を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc/PE (1:2) で溶離するフラッシュカラム上で精製して、126a (100mg、35%) を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 372。

20

【0297】

(実施例126b)

3-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) イソニコチンアルデヒド 126b



30

密封管に、CH<sub>3</sub>CN (5mL) 及びH<sub>2</sub>O (1mL) 中の126a (100mg、0.27mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 1011 (125mg、0.27mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (18mg、0.02mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30mg) 及びNaOAc (20mg) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をDCM/MeOH (10:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、126b (80mg、48%) を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 633。

40

【0298】

(実施例126)

50

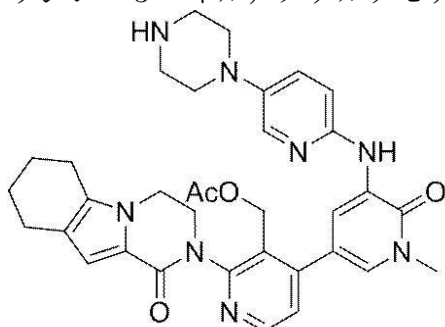
2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン126

126b(76mg、0.12mmol)のメタノール(4mL)中懸濁液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(20mg、0.7mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。次いで反応混合物を水(1.0mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、126(28mg、37%)を得た。LCMS:  $[M+H]^+$  635.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.61 (d,  $J=2.5$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.55 (t,  $J=6.0$ , 2H), 4.45 (t,  $J=6.0$ , 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.06 (t,  $J=4.5$ , 4H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.38 (t,  $J=4.5$ , 4H), 1.86-1.75 (m, 4H).

#### 【0299】

(実施例127a)

(4-(1-メチル-6-オキソ-5-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート127a



127a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン101j(200mg、0.55mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(210mg、0.55mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(45mg、0.055mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(284mg、1.65mmol)及びテトラヒドロフラン(20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(33:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、127aを茶褐色固体として得た(200mg、58.3%)。MS:  $[M+H]^+$  623.7。

#### 【0300】

(実施例127)

2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン127

127a(190mg、0.31mmol)及びLiOH(571mg、13.6mmol)の<sup>i</sup>PrOH/THF(1:1、3.5mL)及びH<sub>2</sub>O(0.5mL)中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを真空中で蒸発させ、残留物をEtOAc(5mL×2)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分

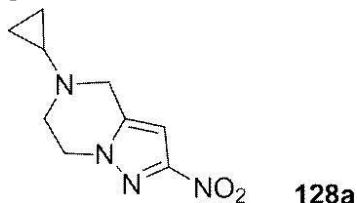


取HPLCにより精製して、127 (50 mg、26.9%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  581.3。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 8.49 (d,  $J = 5.0$ , 1H), 7.91 (d,  $J = 3.5$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 5.0$ , 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.0$ , 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 5.0$ , 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.05-3.06 (m, 8H), 2.62-2.56 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 3H)

【0301】

(実施例128a)

5-シクロプロピル-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン128a 10

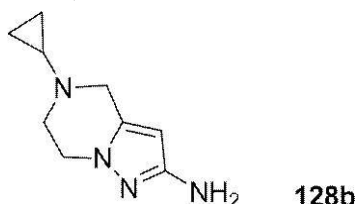


1-(2-ブロモエチル)-5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール113c (4 g、12.9 mmol) 及びシクロプロパンアミン (7.35 g、129 mmol) のTHF (40 mL) 中混合物を、30℃で終夜撹拌した。反応が完結した後、混合物を濾過し、固体をTHF (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、128a (2.68 g、99%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  209。 20

【0302】

(実施例128b)

5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン128b

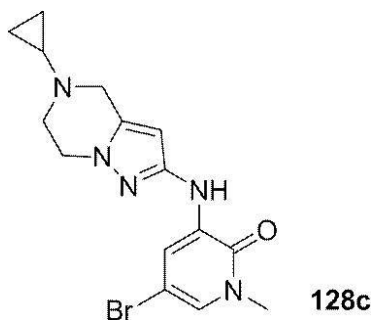


128a (2.68 g、12.9 mmol)、Fe (3.6 g、64.4 mmol) 及び  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4.1 g、77.4 mmol) のエタノール (30 mL) 及び水 (5 mL) 中混合物を、2時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を濾過し、固体をエタノール (150 mL) で洗浄した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をメタノール/塩化メチレン (1/7) で抽出した。合わせた抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、蒸発させた。残留物を逆相Combiflash上で精製して、128b (1.8 g、75%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  179。 30

【0303】

(実施例128c)

5-ブロモ-3-(5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン128c 40

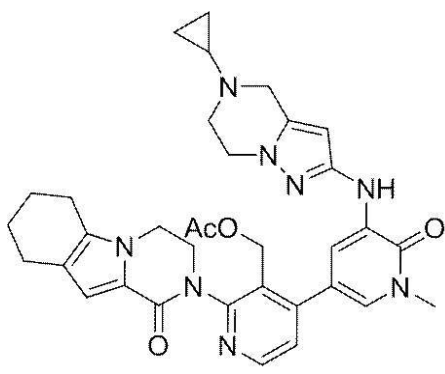


128b (1.39 g, 7.8 mmol)、キサントホス (450 mg, 0.78 mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (476 mg, 0.52 mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (1.72 g, 6.5 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6.3 mg, 19.5 mmol) の1,4-ジオキササン (30 mL) 中混合物を、1時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を濾別し、固体をメタノール (60 mL) で洗浄した。濾液を真空で蒸発させ、残留物を逆相 Combiflash 上で精製して、128c (0.84 g, 30%) を得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 364$ 。

#### 【0304】

(実施例 128d)

(4-(5-(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 128d



実施例 113j に記載した通りの手順に従い、128c (230 mg, 0.6 mmol) 及び 3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸 113i (218 mg, 0.6 mmol) を反応させて、128d を黄色固体として得た (331 mg, 89%)。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 623$

#### 【0305】

(実施例 128)

2-(4-(5-(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 128

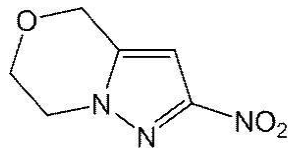
実施例 113 に記載した通りの手順に従い、128d (331 mg, 0.53 mmol) を水酸化リチウムで加水分解して、128 を白色固体として得た (54 mg, 20%)。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 581$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.93 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.72 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=5.0$ , 1H), 6.90 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 1.90 (d,  $J=5.5$ , 3H), 1.79 (s, 2H), 0.56 (d,  $J=6.0$ , 2H), 0.

53 (s, 2H)

【0306】

(実施例129a)

2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン129a



129a

10

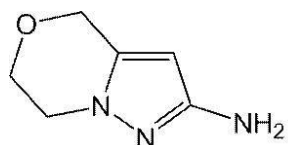
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1-(2-ブロモエチル)-5-(プロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール113c(3.00g、9.59mmol)及び4M臭化水素酸水溶液(120mL)を仕込み、得られた混合物を24時間加熱還流した。この後、反応混合物を減圧下に濃縮しておよそ6mL容量にし、残留物を2M水酸化ナトリウム水溶液(40mL)中で2時間攪拌した。この後、塩化メチレン(40mL)を加え、混合物を15分間攪拌した。水層を分離し、塩化メチレン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、129aを白色固体として収率62%(1.01g)で得た：融点110~112℃；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.68 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 5.1 Hz); MS (ESI+) m/z 170.0 (M+H).

20

【0307】

(実施例129b)

6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン129b



129b

30

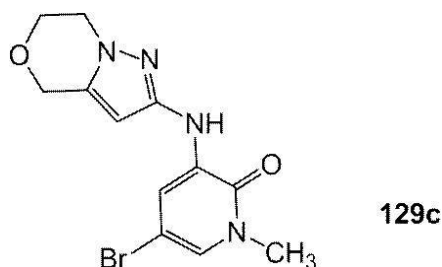
500mLのパール水素化ボトルを窒素でパージし、129a(1.01g、5.92mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、125mg乾燥重量)及びエタノール(50mL)を仕込んだ。ボトルを排気し、25psi圧となるよう水素ガスを仕込み、パール水素化装置上で2時間振盪した。次いで水素を排気し、窒素をボトルに仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)521のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲル400ccを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン中3%メタノールで溶離した。129bを含むフラクションを採取し、減圧下に濃縮した後、129bを黄色固体として収率73%(601mg)で得た：融点74~76℃<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.98 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 3.57 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 140.4 (M+H).

40

【0308】

(実施例129c)

5-ブロモ-3-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン129c

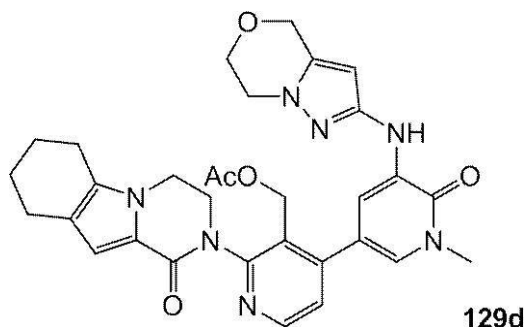


磁気攪拌機、還流冷却器及び窒素吹込口を装着した50 mLの三口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(20 mL)、129b(600 mg、4.31 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.44 g、5.40 mmol)及び炭酸セシウム(3.08 g、9.48 mmol)を仕込んだ。窒素を得られた溶液に30分間吹き込んだ後、キサントホス(300 mg、0.52 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(320 mg、0.35 mmol)を加え、反応混合物を2時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(75 mL)と水(75 mL)との間で分配し、濾過した。水層を分離し、酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲル500 ccを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン中1%メタノールで溶離した。129cを含むフラクションを採取し、減圧下に濃縮した後、129cを緑色固体として収率31%(433 mg)で得た：融点195~197℃；<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92(d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.44(s, 1H), 6.90(d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.65(s, 1H), 4.80(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.61(s, 5H); MS(ESI+) m/z 324.9(M+H).

#### 【0309】

(実施例129d)

(4-(5-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート129d



実施例113jに記載した通りの手順に従い、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(200 mg、0.52 mmol)及び129c(170 mg、0.52 mmol)を反応させて、129dを黄色固体として得た(185 mg、61%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 584

#### 【0310】

(実施例129)

2-(4-(5-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン129

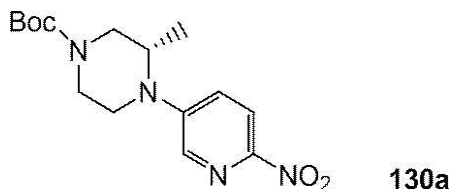
実施例113に記載した通りの手順に従い、129d(180 mg、0.31 mmol)を水酸化リチウムで加水分解して、129を白色固体として得た(100 mg、62%)

)。LCMS:  $[M+H]^+$  542.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.98 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.71 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=5.0$ , 1H), 6.89 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.03 (d,  $J=6.5$ , 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61-4.64 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 6H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 4H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)

## 【0311】

(実施例130a)

(3S)-tert-ブチル 3-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 130a

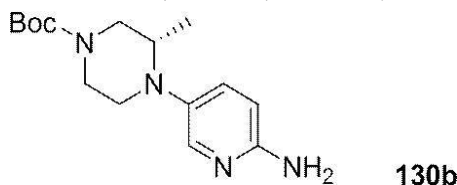


化合物101gに記載した通りの手順に従い、5-ブロモ-2-ニトロピリジン (10.5 g、50 mmol) 及び (3S)-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10.0 g、50 mmol) を反応させて、130aを黄色固体として得た (8.05 g、50%)。LCMS:  $[M+H]^+$  323

## 【0312】

(実施例130b)

(3S)-tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 130b

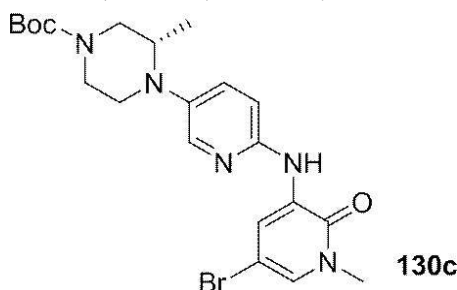


化合物101hに記載した通りの手順に従い、130a (5.8 g) を水素化して、130bを茶褐色固体として得た (4.9 g、96%)。LCMS:  $[M+H]^+$  293

## 【0313】

(実施例130c)

(3S)-tert-ブチル-4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 130c



化合物101iに記載した通りの手順に従い、130b (4.0 g) 及び 3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (5.5 g) を反応させて、130cを黄色固体として得た (5.4 g、83%)。LCMS:  $[M+H]^+$  478

## 【0314】

(実施例130d)

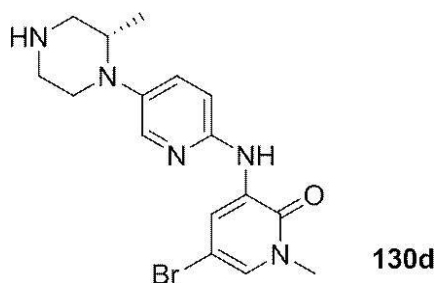
(3S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2 (1H)-オン 130d

10

20

30

40

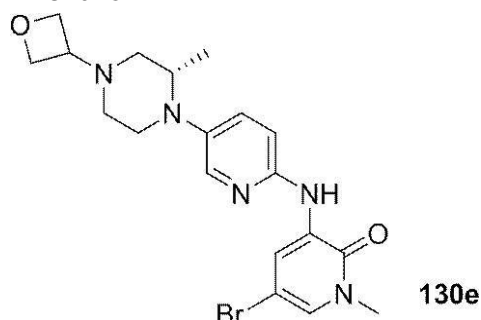


化合物 101j に記載した通りの手順に従い、130c (3.1 g) の Boc 基の酸性加水分解により、130d を黄色固体として得た (2.3 g、95%)。LCMS: [M + H]<sup>+</sup> 380。

【0315】

(実施例 130e)

(3S)-5-ブromo-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 130e

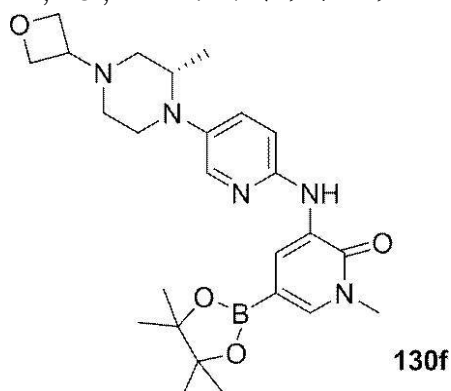


化合物 101k に記載した通りの手順に従い、130d (2.35 g) をオキシタン-3-オン (0.4 mL) を用いての還元アミノ化により、130e を黄色固体として得た (2.6 g、98%)。LCMS: [M + H]<sup>+</sup> 434。

【0316】

(実施例 130f)

(3S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 130f



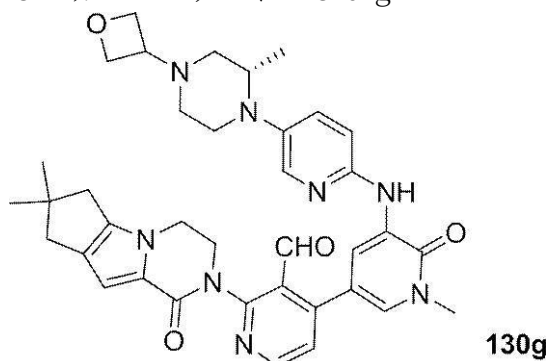
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、130e (1.0 g、1.0 当量、2.3 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1.46 g、2.50 当量、5.75 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (105 mg、0.05 当量、0.125 mmol)、X-Phos (93 mg、0.1 当量、0.23 mmol)、AcOK (676 mg、3.0 当量、6.9 mmol) 及びジオキサン (50 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 90 °C で 4 時間加熱し、次いで室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を PE/EA (3:1) (80 mL) で洗浄して、130f を黄色固体として得た (1.0 g、90%)。MS: [M + H]<sup>+</sup>

] + 482。

【0317】

(実施例130g)

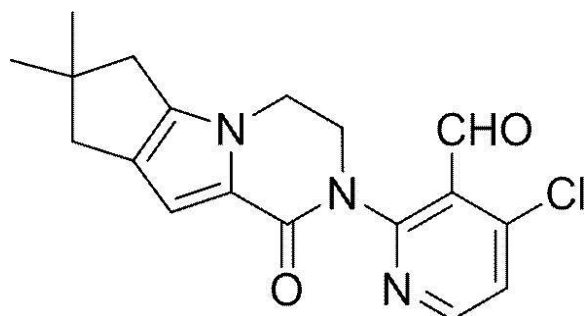
(3S)-4-[1-メチル-5-( {5-[2-メチル4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド130g



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、130f(420mg、1.0当量、0.44mmol)、4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド108a(200mg、2当量、0.88mmol)：

20



30

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (36mg、0.1当量、0.044mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (279mg、3当量、1.32mmol)及びTHF(20mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をPE/EA(3:1)(80mL)で洗浄して、130g(90mg、31%)を黄色固体として得た。MS： $[\text{M}+\text{H}]^+ 663$ 。

【0318】

(実施例130)

(3S)-10-[4-[1-メチル-5-( {5-[2-メチル4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン130

40

磁気攪拌機を装着した50mLの一口丸底フラスコに、130g(90mg、1当量、0.11mmol)、LiOH(7.9mg、3当量、0.33mmol)、i-PrOH(3mL)、THF(3mL)及びH<sub>2</sub>O(2mL)を仕込んだ。混合物を30℃で2時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、130(40mg、44%)を黄色固体として得た。LCMS： $[\text{M}+\text{H}]^+ 665.4$ 。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65(d, J=2.0, 1H), 8.48(d, J=5.0, 1H), 7.96(d, J=2.0, 1H)

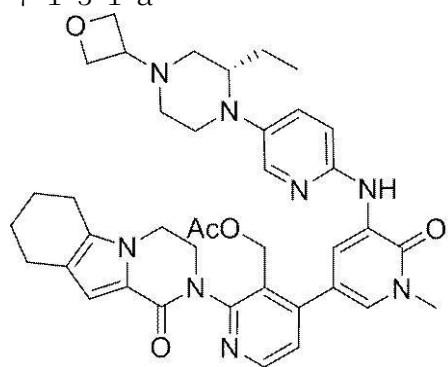
50

, 7.84-7.83 (m, 2H), 7.36 (d, J=5.0, 1H), 7.31 (dd, J=3.0, 9.0, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, J=9.0, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.51-4.29 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.06 - 3.08 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 7H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.98 (d, J=6.5, 3H).

# 【0319】

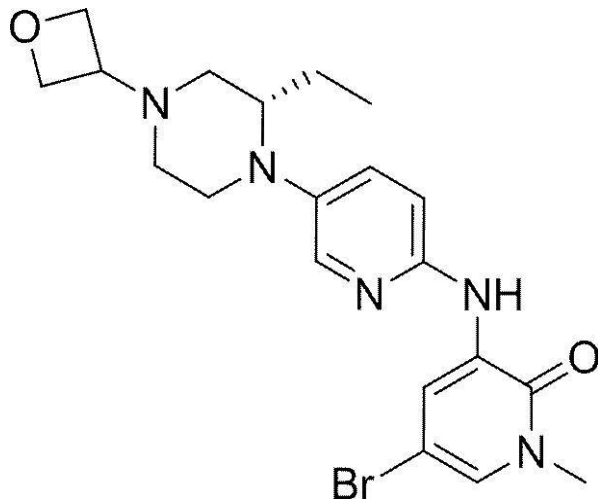
(実施例131a)

(S) - (4 - (5 - (5 - (2 - エチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 (1H) - イル) ピリジン - 3 - イル) メチルアセテート 131a



131a

磁気攪拌機を装着した密封管に、(S) - 5 - ブロモ - 3 - (5 - (2 - エチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン 161e (269mg, 0.60mmol) :



113i (230mg, 0.60mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25mg, 0.03mmol)、NaOAc (98mg, 1.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254mg, 1.2mmol) 及びアセトニトリル (4mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で1時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をジクロロメタン／メタノール (25:1、容量／容量) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、131a (150mg, 40%) を茶褐色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 707

# 【0320】

(実施例131)

(S) - 2 - (4 - (5 - (5 - (2 - エチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3, 4, 6



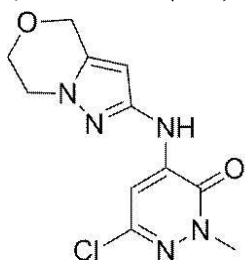
、7、8、9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H) -オン 131

131a (150 mg、0.21 mmol) 及び LiOH (50 mg、2.1 mmol) の iPrOH/THF (1:1、4 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、131 (26 mg、25%) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 665. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J=2.0, 1H), 8.50 (d, J=5.0, 1H), 7.93 (d, J=2.5, 1H), 7.83 (d, J=1.5, 2H), 7.38 (d, J=5.0, 1H), 7.27 (d, J=5.0, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.5, 1H), 4.73-4.64 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.13 (t, J=5.0, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.45 (d, J=4.0, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.91-1.79 (m, 7H), 1.39-1.40 (m, 1H), 0.83 (t, J=7.0, 3H).

#### 【0321】

(実施例 132a)

6-クロロ-4-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イルアミノ)-2-メチルピリダジン-3 (2H) -オン 132a



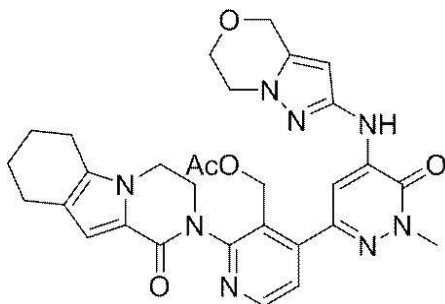
132a

6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-アミン 129b (0.8 g、5.76 mmol)、キサントホス (360 mg、0.623 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (384 mg、0.42 mmol)、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3 (2H) -オン (1.28 g、5.76 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.05 g、17.3 mmol) の 1, 4-ジオキサン (40 mL) 中混合物を、2時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を濾別し、MeOH (60 mL) で洗浄した。濾液を真空で蒸発させた。残留物を逆相 Combiflash 上で精製して、132a (1.3 g、81%) を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 282.

#### 【0322】

(実施例 132b)

(4-(5-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 132b



132b

化合物 131a に記載した通りの手順に従い、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル)ピリジン-4-イルボロン酸 113i (200 mg、0.52 mmol) 及び 132a (146 mg、0.52 mmol) を反応させて、132b を黄色固体と

して得た (100 mg、53%)。LCMS:  $[M+H]^+ 585$

【0323】

(実施例132)

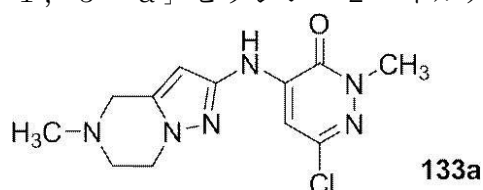
2-(4-(5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン132

化合物131に記載した通りの手順に従い、132b(100 mg、0.171 mmol)を水酸化リチウムで加水分解して、132を白色固体として得た(60 mg、65%)。LCMS:  $[M+H]^+ 543$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J=5.0$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=5.5$ , 1H), 6.87 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.15-1.14 (m, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.57 (t,  $J=6.5$ , 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H)

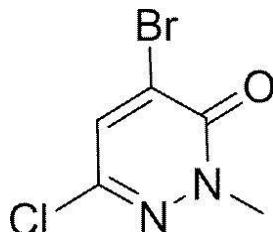
【0324】

(実施例133a)

6-クロロ-2-メチル-4-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン133a



還流冷却器、磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した250 mLの三口丸底フラスコに、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(1.90 g、8.53 mmol)：



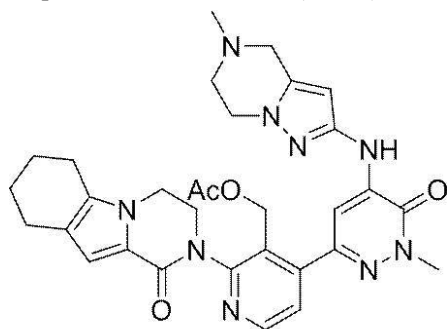
113e(1.18 g、7.75 mmol)及び1,4-ジオキサン(40 mL)を仕込んだ。フラスコを窒素でパージし、0℃に冷却した。1MリチウムヘキサメチルジシラジドのTHF中溶液(39 mL、39.0 mmol)を加えた。窒素を得られた懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス(381 mg、0.659 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(355 mg、0.388 mmol)を加え、反応混合物を2時間加熱還流した。この後、混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈した。溶液のpHを2N塩酸で7.6に調節した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、133aを灰白色固体として収率76%(1.74 g)で得た：融点184~186℃； $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.04 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.82 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 2.37 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  295.1 (M+H).

【0325】

(実施例133b)

(4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-

a] インドール-2 (1H) -イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 1 3 3 b



**133b**

10

化合物 1 3 1 a に記載した通りの手順に従い、3- (アセトキシメチル) -2- (1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) ピリジン-4-イルボロン酸 1 1 3 i (200mg、0.52mmol) 及び 1 3 2 a (153mg、0.52mmol) を出発物として、1 3 2 b を黄色固体として得た (170mg、55%)。LCMS:  $[M+H]^+$  598

**【0326】**

(実施例 1 3 3)

2- (3- (ヒドロキシメチル) -4- (1-メチル-5- (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H) -オン 1 3 3

20

1 3 3 b (160mg、0.267mmol) を水酸化リチウムで加水分解して、1 3 3 を白色固体として得た (94mg、63%)。LCMS:  $[M+H]^+$  556.  $^1H$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.55 (d, J=5.0, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J=5.0, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.11-4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.61 (d, J=4.0, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.61 (d, J=4.0, 2H), 2.57 (t, J=6.0, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.79-.80 (m, 2H)

**【0327】**

(実施例 1 3 4 a)

10-ブロモ-1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 1 3 4 a

30

250mLの三口丸底フラスコ中に、1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 1 0 1 e (9.5g、49.94mmol、1.00当量) のN, N-ジメチルホルムアミド (100mL) 中溶液を仕込み、続いてN-ブロモスクシンイミド (9.8g、55.06mmol、1.10当量) を0℃で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水500mLで希釈した。沈殿物を濾過し、真空乾燥機中で乾燥して、1 1 9 a を薄茶褐色固体として9.5g (71%) で得た。

**【0328】**

(実施例 1 3 4 b)

40

10-フルオロ-1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 1 3 4 b

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した2Lの四口丸底フラスコ中に、1 3 4 a (40g、148.62mmol、1.00当量) のテトラヒドロフラン (200mL) 中溶液を仕込み、続いて攪拌しながら-78℃でn-BuLi (2.4M) (218mL、3.50当量) を滴下添加した。得られた溶液を-40℃で3時間攪拌した。これに、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (98.7g、313.33mmol、2.10当量) のテトラヒドロフラン (200mL) 中溶液を-78℃で攪拌しながら滴下添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、水200mLを加えることによりクエンチし、酢酸エチル3x500mLで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に

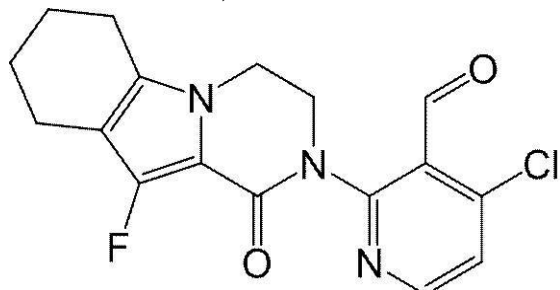
50

濃縮した。粗生成物（30 g）を以下の条件（移動相、A：0.05%トリフルオロ酢酸／水；B：CH<sub>3</sub>CN；濃度勾配：10% B～25% B）を有する分取HPLCにより精製して、134bを白色固体として5.05 g（16%）で得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 209.1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.16 (br, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H).

### 【0329】

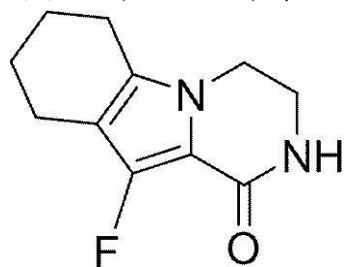
（実施例134c）

4-クロロ-2-（10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）ニコチンアルデヒド134c



**134c**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（60mL）、134b（500mg、2.4mmol）：

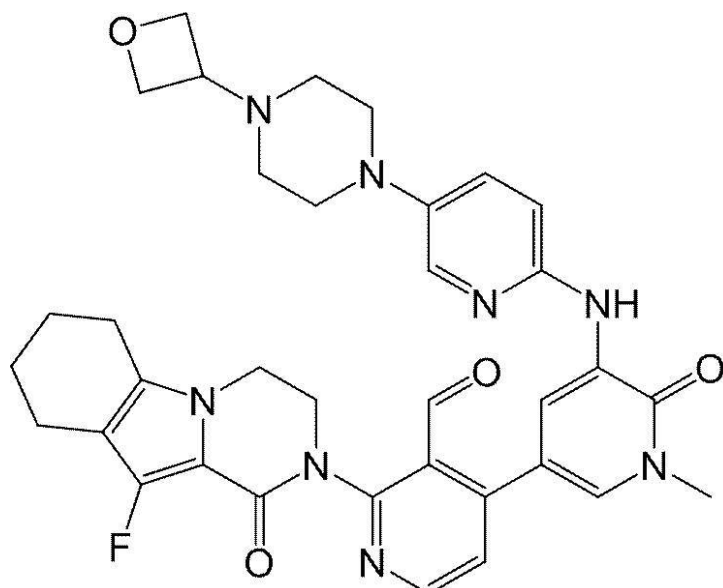


2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド103a（1.60g、7.2mmol）及び酢酸カリウム（471mg、4.8mmol）を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス（140mg、0.24mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（220mg、0.24mmol）を加え、反応混合物を80℃で10時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（40mL）と水（40mL）との間で分配し、濾過した。水層を分離し、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をPE/EA（3：1）で溶離するフラッシュカラム上で精製して、134c（678mg、81%）を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 348. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.5, 1H), 7.56 (d, J=5.5, 1H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.0, 2H), 2.41 (t, J=6.0, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 2H)

### 【0330】

（実施例134d）

2-（10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2（1H）-イル）-4-（1-メチル-5-（5-（4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ニコチンアルデヒド134d

**134d**

134c (300mg、0.86mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン1011(403mg、0.86mmol)、 $\text{CH}_3\text{COONa}$ (142mg、1.72mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (460mg、1.72mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (71mg、0.086mmol)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (25mL)及び $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)中混合物を、100℃で3時間加熱した。反応後、これを蒸発させ、残留物を塩化メチレン/メタノール(30:1)で溶離するシリカゲルカラムにより精製して、134d(312mg、収率55%)を茶褐色固体として得た。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 653$ 。

**【0331】**

(実施例134)

10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン134

134d(200mg、0.30mmol)の $\text{MeOH}$ (20mL)中溶液に、 $\text{NaBH}_4$ (40mg、0.9mmol)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応後、これを蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、134(108mg、収率54%)を黄色固体として得た。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 655$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=2.0$ , 1H), 8.49 (d,  $J=5.0$ , 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=2.5$ , 1H), 7.45 (d,  $J=1.5$ , 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.24 (d,  $J=9.0$ , 1H), 4.99 (s, 1H), 4.56 (t,  $J=6.5$ , 2H), 4.40-4.47 (m, 4H), 4.18-4.22 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.39-2.42 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.69 (s, 2H)

**【0332】**

(実施例135a)

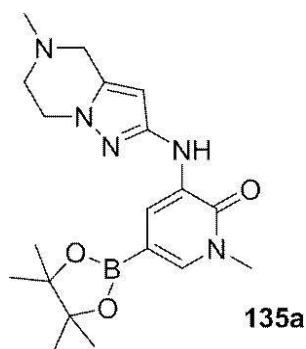
1-メチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a

10

20

30

40

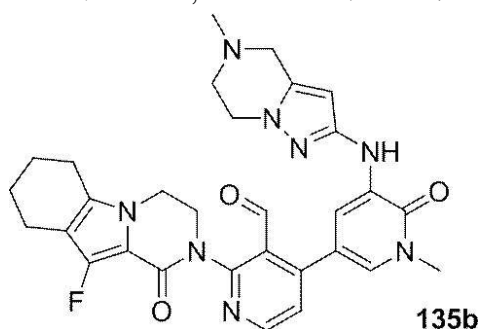


磁気攪拌機及び冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、化合物113h (1.0g、3mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (3.8g、15mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (137mg、0.15mmol)、 $\text{X-phos}$  (143mg、0.3mmol)、 $\text{KOAc}$  (88mg、9mmol) 及び1,4-ジオキサン (50mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を60℃で15時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、135aを黄色固体として得た (0.87g、75%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 386$

【0333】

(実施例135b)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジニン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル) ニコチンアルデヒド 135b



135a (385mg、1mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2(1H)-イル) ニコチンアルデヒド 134c (347mg、1mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (424mg、2mmol)、 $\text{NaOAc}$  (164g、2mmol) 及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (41mg、0.05mmol) の $\text{CH}_3\text{CN}$  (50mL) 中懸濁液を、 $\text{N}_2$  風船下100℃で4時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、DCM (50mL) 及び水 (80mL) で希釈した。水層を分離し、DCM (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。暗色残留物をDCM/MeOH (80/1から30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、135b (285g、50%) を黄色固体として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 571$

【0334】

(実施例135)

10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジニン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-1(2H)-オン 1

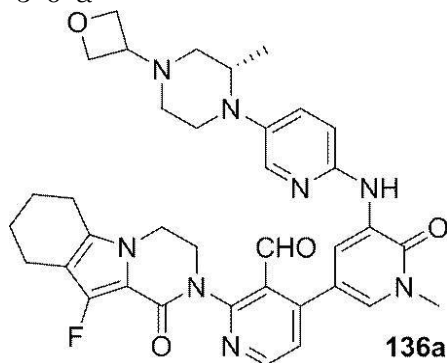
35

135b (280g、0.49mmol) の MeOH (50mL) 中溶液に、室温で  $\text{NaBH}_4$  (56g、1.47mmol) を加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) 中に注ぎ入れ、DCM (50mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、135 (187mg、67%) を白色固体として得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  572.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=5.5$ , 1H), 7.95 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.70 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=5.5$ , 1H), 5.70 (s, 1H), 4.96 (t,  $J=7.0$ , 1H), 4.62 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07-4.12 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.88 (t,  $J=5.5$ , 2H), 2.61 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.77 (s, 2H)

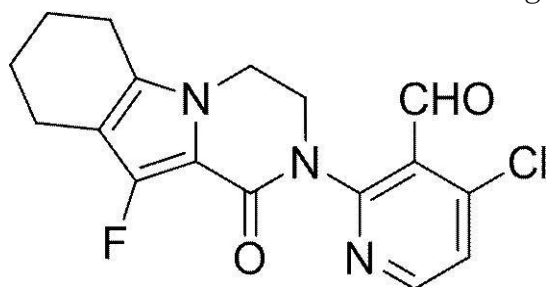
## 【0335】

(実施例136a)

(S)-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド136a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン130f (225mg、1.5当量、0.47mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c (150mg、1当量、0.43mmol) :



$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (35mg、0.1当量、0.043mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (273mg、3当量、1.29mmol) 及び THF (20mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を DCM/EtOH (40:1) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、136a を黄色固体として得た (100mg、34%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  667.3。

## 【0336】

(実施例136)

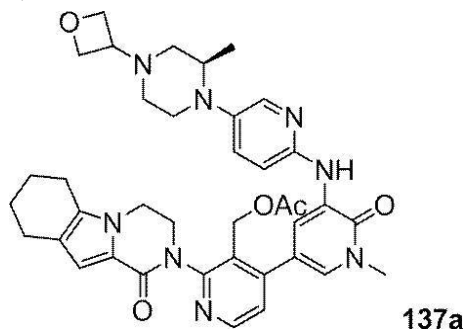
(S)-10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 136

磁気攪拌機を装着した25mLの一口丸底フラスコに、136a(100mg、1.0当量、0.15mmol)、NaBH<sub>4</sub>(17mg、3.0当量、0.45mmol)及びMeOH(10mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、136(64mg、64%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 669.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64(d, J=2.0, 1H), 8.48(d, J=5.0, 1H), 7.96(d, J=2.5, 1H), 7.83-7.82(m, 2H), 7.36(d, J=5.0, 1H), 7.30(dd, J=2.5, 9.0, 1H), 6.81(d, J=8.5, 1H), 4.99-4.96(m, 1H), 4.71-4.61(m, 5H), 4.45-3.83(m, 5H), 3.71(s, 3H), 3.54-3.45(m, 2H), 3.08-3.06(m, 2H), 2.56-2.47(m, 7H), 2.21-2.17(m, 1H), 1.89-1.76(m, 4H), 0.98(d, J=6.5, 3H)

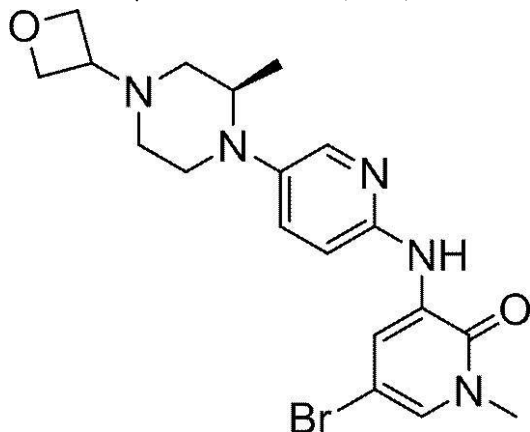
## 【0337】

(実施例137a)

(R)-(4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 137a



(R)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 151f、130fのエナンチオマー(283mg、0.65mmol):



3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸 113i(250mg、0.65mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(53mg、0.065mmol)、NaOAc(107mg、1.3mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(347m



g、1.3 mmol)のアセトニトリル(30 mL)中混合物を、100℃で3時間加熱した。溶媒を真空で蒸発させ、残留物をDCM/MeOH(30:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、137a(216 mg、48%)を茶褐色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ 693.4$

### 【0338】

(実施例137)

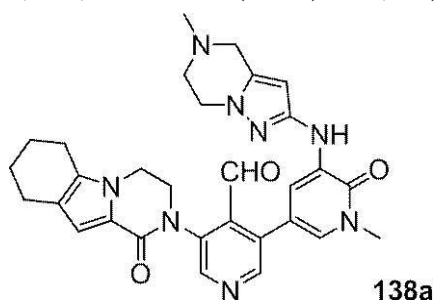
(R)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン137

137a(200 mg、0.29 mmol)のプロパン-2-オール(8 mL)、テトラヒドロフラン(8 mL)及び水(2.0 mL)中溶液に、LiOH(690 mg、2.9 mmol)を加えた。混合物を30℃で2時間攪拌した。次いでこれを蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、137(143 mg、76%)を白色固体として得た。LCMS:  $(M+H)^+ 651.4$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J=2.0$ , 1H), 8.49 (d,  $J=5.0$ , 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=2.5$ , 1H), 7.47 (d,  $J=2.0$ , 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=5.5$ , 1H), 7.25 (d,  $J=9.5$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (t,  $J=4.0$ , 1H), 4.54-4.58 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 4H), 4.11-4.26 (m, 3H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.95 (t,  $J=9.0$ , 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.48 (t,  $J=6.0$ , 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.19 (t,  $J=8.0$ , 1H), 1.81 (s, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 0.93 (d,  $J=6.0$ , 3H)

### 【0339】

(実施例138a)

3-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド138a



100 mLの一口丸底フラスコに、 $CH_3CN$ (70 mL)中の3-ブromo-5-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド101f(298 mg、0.7 mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a(325 mg、0.84 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (30 mg、0.035 mmol)、 $K_3PO_4$ (300 mg、1.4 mmol)及び $NaOAc \cdot 3H_2O$ (200 mg、1.4 mmol)を仕込んだ。系を排気しアルゴンで再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH(25:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、138a(220 mg、55%)を淡黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 553.3$ 。

## 【0340】

(実施例138)

2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン138

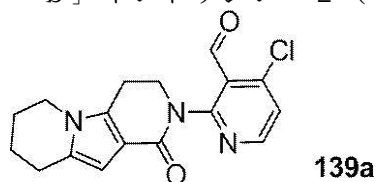
138a(200mg、0.36mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(50mg、1.2mmol)のMeOH(60mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、138(162mg、85%)を得た。LCMS : [M+H]<sup>+</sup>:555.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.5, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=2, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.37 (t, J=11, 1H), 4.20-4.16 (m, 3H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.87 (t, J=5.5, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H)

10

## 【0341】

(実施例139a)

4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド139a



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(50mL)、2-ブromo-4-クロロニコチン-アルデヒド103a(1.4g、6.4mmol)、3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン112d(0.6g、3.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(293mg、0.32mmol)、キサントホス(370mg、0.64mmol)及び炭酸カリウム(627mg、6.4mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80℃で終夜加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をDCM/CH<sub>3</sub>OH(20:1、容量/容量)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、139a(528mg、50%)を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 330. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.09 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.5, 1H), 7.16 (d, J=5.5, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H)

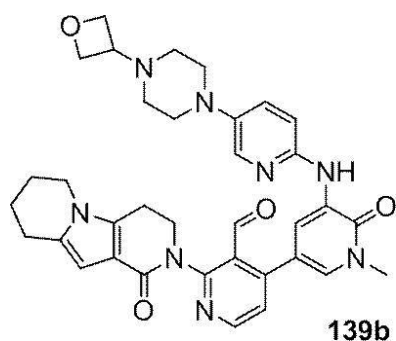
30

## 【0342】

(実施例139b)

4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド139b

40



丸底フラスコに、139a (100mg、0.30mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン1011 (140mg、0.30mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25mg、0.03mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160mg、0.60mmol)、NaOAc (59mg、0.60mmol)、アセトニトリル (10mL) 及びH<sub>2</sub>O (5mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:3石油／酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー上で精製して、139bを黄色固体として得た (95mg、50%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 635

#### 【0343】

(実施例139)

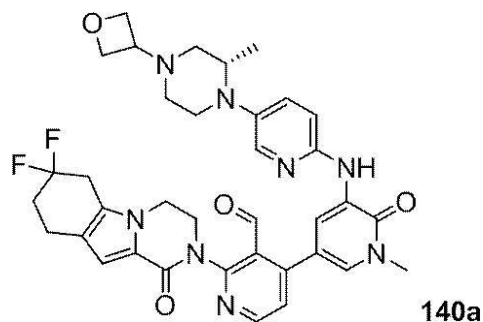
2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド [3,4-b] インドリジン-1(2H)-オン139

139b (95mg、0.15mmol)、NaBH<sub>4</sub> (17mg、0.45) 及びCH<sub>3</sub>OH (10mL) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×2) で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、139 (60mg、63%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 637. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, J=2.0, 1H), 8.47 (d, J=5.5, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.5, 1H), 7.49 (d, J=2.0, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.0, 1H), 7.24 (d, J=9.0, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.33-4.35 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.71-2.72 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 4H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H)

#### 【0344】

(実施例140a)

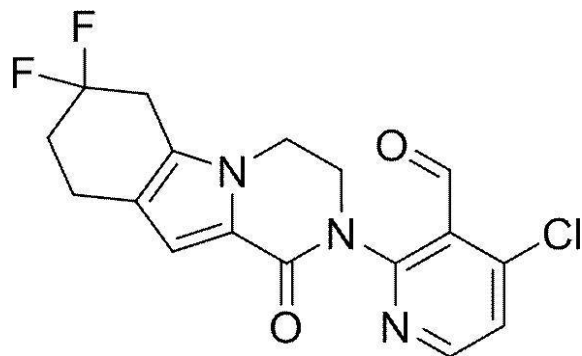
(S)-2-(7,7-ジフルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド140a



140a

実施例 130 g に記載した通りの手順に従い、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 130 f 及び 4-クロロ-2-(7,7-ジフルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチン-アルデヒド (170 mg) :

10



20

を反応させて、140 a を黄色固体として得た (200 mg、60%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 684.3。図 25 における反応図式に従い、7,7-ジフルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オンから 4-クロロ-2-(7,7-ジフルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチン-アルデヒドを調製した。

## 【0345】

30

(実施例 140)

(S)-7,7-ジフルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 140

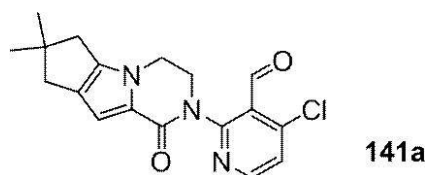
実施例 130 に記載した通りの手順に従い、140 a (200 mg) を水素化ホウ素ナトリウム還元して、140 を黄色固体として得た (104 mg、51%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 686.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, J=2.0, 1H), 8.46-8.49 (m, 2H), 7.83 (d, J=3.0, 1H), 7.45 (d, J=2.5, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.25 (d, J=9.5, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 4H), 4.15-4.27 (m, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26-3.39 (m, 3H), 3.08-3.10 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 3H), 0.93 (d, J=6.0, 3H)

40

## 【0346】

(実施例 141 a)

4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 141 a

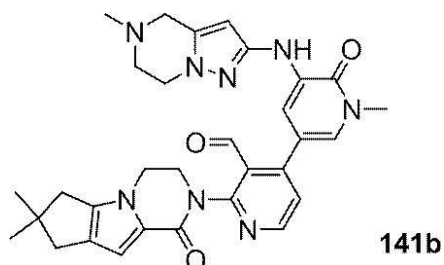


磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド103a (3.0g、13.6mmol)、4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン107e (1.84g、9.0mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (826mg、0.9mmol)、キサントホス(1.04mg、1.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8g、18.0mmol)及び1,4-ジオキサソ(40mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、141aを黄色固体として得た(730mg、31.7%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 344.0。

【0347】

(実施例141b)

2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド141b



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、141a (130mg、0.38mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a (146mg、0.38mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31mg、0.038mmol)、K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (105mg、0.76mmol)及びDMF (20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、141bを茶褐色固体として得た(160mg、74.6%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 567.3。

【0348】

(実施例141)

2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン141

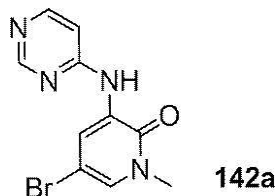
141b (150mg、0.26mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(29mg、0.78mmol)を加え、得られた混合物を30分間攪拌した。これを水(1.0mL)でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取H

PLCにより精製して、141 (35 mg、23.2%)を得た。LCMS:  $[M+H]^+$  569.3.  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 5.0$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 7.72 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.5$ , 1H), 6.83 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 4H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.87 (t,  $J = 2.5$ , 2H), 2.57 (d,  $J = 4.0$ , 2H), 2.54 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)

【0349】

(実施例142a)

5-ブロモ-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン142a

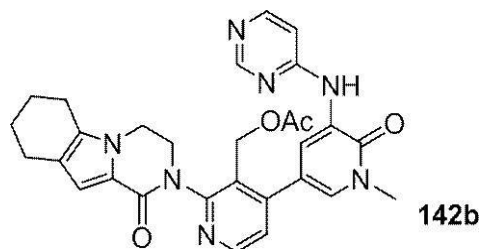


磁気攪拌機及び窒素吹込口を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (2.00 g、21.0 mmol)、2-アミノピリミジン (5.61 g、21.0 mmol)、炭酸セシウム (13.7 g、42.1 mmol)、DMF (5 mL) 及び1, 4-ジオキサン (70 mL) を仕込んだ。窒素を得られた懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (1.10 g、1.89 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (963 mg、1.05 mmol) を加えた。還流冷却器をフラスコに装着し、反応混合物を100℃で4時間加熱した。この後、混合物を室温に冷却し、90:10塩化メチレン/メタノール (150 mL) 及び水 (100 mL) で希釈し、層を分離した。水層を90:10塩化メチレン/メタノール (50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、90:10塩化メチレン/メタノール) により精製して、142aを非晶性薄緑色固体として収率58% (3.42 g) で得た：融点217~219℃;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 5.5$ , 1.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H); LCMS (ESI+)  $m/z$  281.0 ( $M+H$ ).

【0350】

(実施例142b)

(4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート142b



磁気攪拌機を装着した密封管に、142a (154.5 mg、0.55 mmol)、(2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート113i (252.5 mg、0.55 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25.9 mg、0.03135 mmol)、NaOAc (108 mg、1.1 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (293

mg、1.1 mmol)、アセトニトリル(6 mL)及び水(0.5 mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をジクロロメタン／メタノール(15:1、容量／容量)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、142b(117 mg、30%)を茶褐色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ 540.2$

### 【0351】

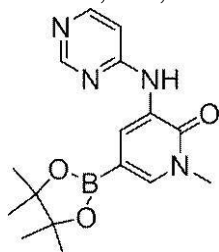
(実施例142)

2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン142b(121.6 mg、0.225 mmol)及びLiOH(100 mg、4.2 mmol)の<sup>i</sup>PrOH/THF(1:1、4 mL)及びH<sub>2</sub>O(1 mL)中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物をEtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、142(54 mg、48.2%)を淡黄色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ 498.1$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.5, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.0, 1H), 8.31 (d, J=6.0, 1H), 7.69 (d, J=2.5, 1H), 7.37 (d, J=5.0, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.97 (t, J=4.5, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 4.10-4.24 (m, 3H), 3.87 (d, J=12.0, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.47 (d, J=6, 2H), 1.79 (d, J=4.0, 2H), 1.69 (d, J=6.0, 2H)

### 【0352】

(実施例143a)

1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン143a



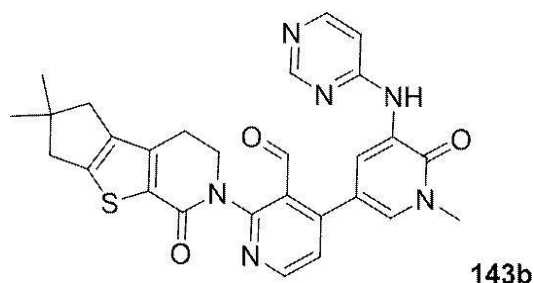
143a

磁気攪拌機及び冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン142a(4.0 g、14 mmol)、X-phos(400 mg、0.7 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(635 mg、0.7 mmol)、KOAc(7.3 mg、28 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(10.6 g、42 mmol)及び1,4-ジオキサン(100 mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を60℃で8時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を5:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、143aを淡黄色固体として得た(3.8 mg、82%)。MS:  $[M+H]^+ 329.5$ 。

### 【0353】

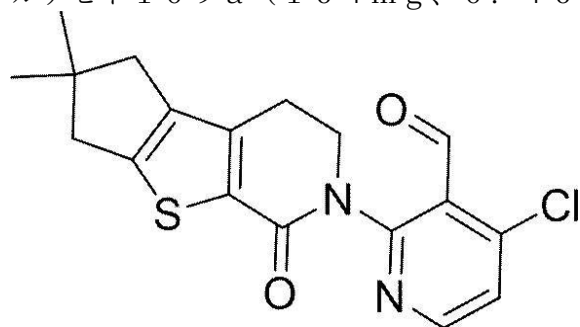
(実施例143b)

4-(1-メチル-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ニコチンアルデヒド143b



磁気攪拌機及び冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 及び $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中の143a (150 mg、0.46 mmol)、4-クロロ-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-1 (8), 2 (6)-ジェン-10-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド109a (164 mg、0.46 mmol) :

10



20

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (16 mg、0.02 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (223 mg、0.92 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH (20:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、143bを黄色固体として得た (110 mg、48%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 527$ 。

【0354】

(実施例143)

30

6-〔3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロ-〔3, 4'〕ビピリジニル-2'-イル〕-2, 2-ジメチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H, 4H-8-チア-6-アザシクロペンタ [a] インデン-7-オン143

143b (110 mg、0.2 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (30 mg、0.8 mmol) 及びMeOH (5 mL) の混合物を、25℃で30分間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAc (10 mL×2) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、143 (48 mg、44%) を得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 529$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.76 (d,  $J=2.5$ , 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.67 (d,  $J=3.0$ , 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.43 (d,  $J=2.5$ , 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 6H)

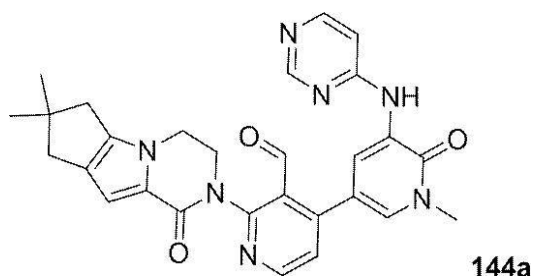
40

【0355】

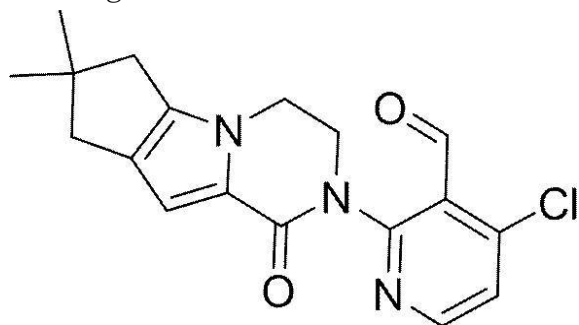
(実施例144a)

4-(1-メチル-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル〕ニコチンアルデヒド144a





磁気攪拌機及び冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) 及び $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中の1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン143a (150 mg、0.46 mmol)、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド108a (157 mg、0.46 mmol) :



$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (16 mg、0.02 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (223 mg、0.92 mmol) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH (20:1) で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、144aを黄色固体として得た (98 mg、48%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 510$ 。

#### 【0356】

(実施例144)

2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-2'-イル]-7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンター[4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-オン144

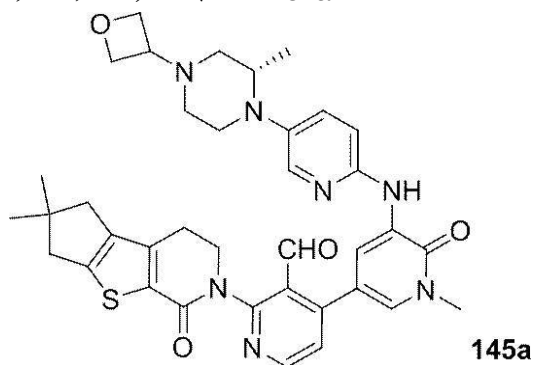
144a (98 mg、0.19 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (30 mg、0.8 mmol) 及びMeOH (5 mL) の混合物を、25℃で30分間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をEtOAc (10 mL×2) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、144 (25 mg、42%) を得た。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 512$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.21-1.20 (m, 6H)

#### 【0357】

(実施例145a)

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8), 2(6)-ジエン-10-イル}ニコ

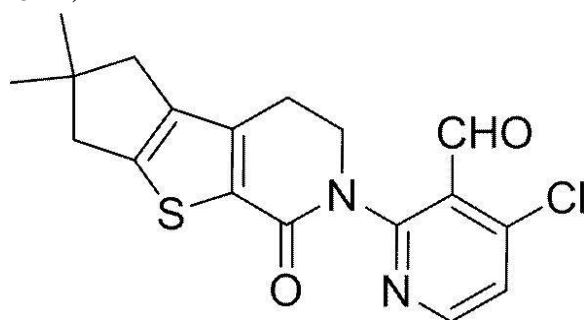
チンアルデヒド 145a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 130f (160mg、1当量、0.33mmol)、4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 109a (120mg、1当量、0.33mmol)：

20



PdCl<sub>2</sub>(dppf) (27mg、0.1当量、0.033mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (140mg、2当量、0.66mmol)、NaOAc (54mg、2当量、0.66mmol) 及び CH<sub>3</sub>CN (20mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/EtOH(40/1)で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、145aを黄色固体として得た(97mg、43%)。MS：[M+H]<sup>+</sup> 680.3。

30

【0358】

(実施例145)

6-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-( (S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザ-シクロペンタ[a]インデン-7-オン 145

40

磁気攪拌機を装着した25mLの一口丸底フラスコに、145a (97mg、1.0当量、0.14mmol)、NaBH<sub>4</sub> (16mg、3.0当量、0.42mmol) 及び MeOH (10mL) を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、145 (61mg、63%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 682.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J=2.5, 1H), 8.50 (d, J=5.0, 1H), 7.97 (d, J=2.5, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.5, 1H), 7.37 (d, J=5.0, 1H), 7.30 (dd, J=3.0, 9.0, 1H), 6.81 (d, J=9.0, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.45-4.31 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.07 (d, J=5.0, 2H),

50

2.98-2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.60-2.46 (m, 5H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.98 (d, J=6.0, 3H)

【0359】

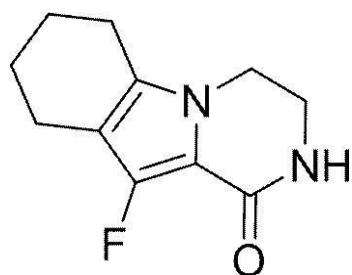
(実施例146a)

4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド146a



10

2-ブromo-4-クロロニコチンアルデヒド103a (1600mg、7.27mmol)、10-フルオロ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン(500mg、2.40mmol)：



20

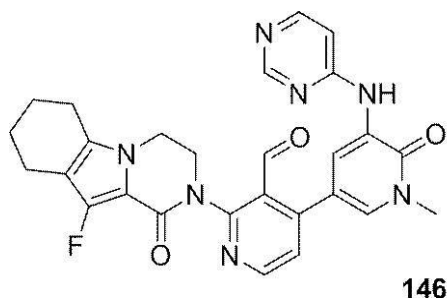
のジオキサン(50mL)中溶液に、KOAc(471mg、4.82mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(220mg、0.24mmol)及び4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(140mg、0.24mmol)を加えた。アルゴンを得られた溶液に30分間吹き込んだ後、混合物を80℃で10時間攪拌した。これを室温に冷却し、H<sub>2</sub>O(100mL)を加えた。水層を分離し、酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をPE/EA(3:1)で溶離するフラッシュカラム上で精製して、146aを黄色固体として得た(420mg、49%)。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>348

30

【0360】

(実施例146b)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-4-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド146b



40

丸底フラスコに、146a(200mg、0.58mmol)、1-メチル-3-(ピリジン-4-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン143a(227mg、0.69mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(47mg、0.06mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(244mg、1.15mmol)、NaOAc(94mg、1.15mmol)、アセトニトリル(30mL)及びH<sub>2</sub>O(3mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回

50

繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー上で精製して、146bを赤色固体として得た(79mg、27%)。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 514

### 【0361】

(実施例146)

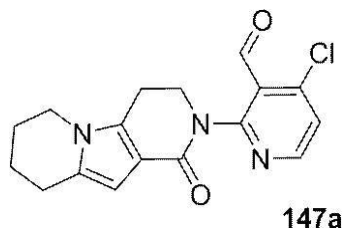
10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン146

146b(79mg、0.15mmol)、NaBH<sub>4</sub>(22mg、0.60)及びCH<sub>3</sub>OH(10mL)の混合物を、25℃で1時間撹拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL×2)で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、146(39mg、49%)を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 516. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83(d, J=2.0, 1H), 8.78(s, 1H), 8.52(d, J=5.0, 1H), 8.35(d, J=5.5, 1H), 8.12(s, 1H), 8.03(d, J=2.0, 1H), 7.36(d, J=5.0, 1H), 6.76-6.77(m, 1H), 5.07(s, 1H), 4.65(d, J=9.5, 1H), 4.48(d, J=9.5, 1H), 4.29(d, J=1.5, 1H), 4.02-4.13(m, 2H), 3.79(d, J=6.5, 1H), 3.73(s, 3H), 2.52-2.58(m, 4H), 1.85-1.90(m, 2H), 1.77(d, J=5.0, 2H)

### 【0362】

(実施例147a)

4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド147a

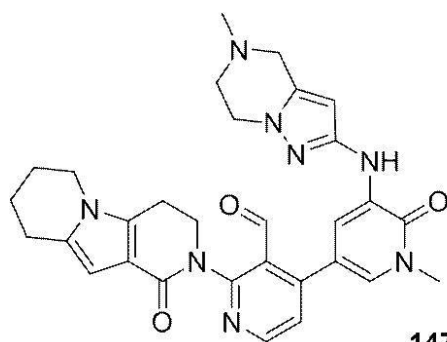


磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(50mL)、2-ブロモ-4-クロロニコチン-アルデヒド103a(1.4g、6.4mmol)、3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン112d(0.6g、3.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(293mg、0.32mmol)、キサントホス(370mg、0.64mmol)及び酢酸カリウム(627mg、6.4mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80℃で終夜加熱した。その後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(20:1、容量/容量)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、147a(528mg、50%)を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 330. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.09(s, 1H), 8.37(d, J=5.5, 1H), 7.16(d, J=5.5, 1H), 6.25(s, 1H), 4.29-4.32(m, 2H), 3.83-3.86(m, 2H), 2.96-2.99(m, 2H), 2.77-2.78(m, 2H), 2.00-2.07(m, 2H), 1.83-1.85(m, 2H)

### 【0363】

(実施例147b)

2-(3-ホルミル-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン147b

**147b**

丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 147a (100 mg、0.30 mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 135a (116 mg、0.30 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg、0.03 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160 mg、0.60 mmol)、NaOAc (59 mg、0.60 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び H<sub>2</sub>O (5 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィー上で精製して、147bを黄色

10

20

【0364】

(実施例147)

2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1 (2H) -オン 147

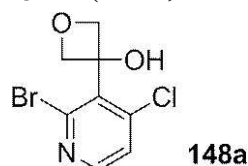
147b (100 mg、0.18 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (21 mg、0.54) 及び CH<sub>3</sub>OH (10 mL) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL×2) で抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、147 (60 mg、60%) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> 555. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J=5.0, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.0, 1H), 7.41 (d, J=2.0, 1H), 7.29 (d, J=5.0, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 3H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H)

30

【0365】

(実施例148a)

3-(2-ブromo-4-クロロピリジン-3-イル) オキセタン-3-オール 148a

**148a**

40

2-ブromo-4-クロロピリジン (14 g、70 mmol) の乾燥THF (200 mL) 中溶液に、LDA (42.0 mL、84.0 mmol、2.0 M) を-70℃で滴下添加した。この温度で0.5時間攪拌した後、オキセタン-3-オン (6.6 g、90 mmol) の乾燥THF (40 mL) 中溶液をゆっくり加え、反応混合物を0℃で更に1時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50 mL) 及びEA (200 mL) を加えた。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水

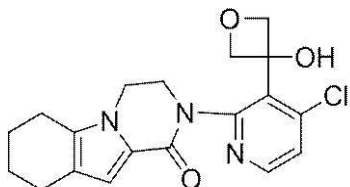
50

及びブラインで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、溶媒を蒸発させ、粗製物をDCMで溶離するSGCにより精製して、148aを黄色固体として得た(8.8g、45%)。MS:  $[M+H]^+ 266.0$ 。

# 【0366】

(実施例148b)

2-(4-クロロ-3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン148b



148b

磁気攪拌機を装着した100mLの一口丸底フラスコに、3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン101e(190mg、1.0mmol)、148a(795mg、3.0mmol)、CuI(95mg、0.5mmol)、DMEDA(88mg、1.0mmol)、KOAc(294mg、3.0mmol)及び1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。系を排気し、次いでN<sub>2</sub>で再充填した。還流冷却器をフラスコに装着し、反応混合物を85℃で15時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を2:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、148bを黄色固体として得た(156mg、42%)。MS:  $[M+H]^+ 374.2$ 。

# 【0367】

(実施例148)

(S)-2-(3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン148

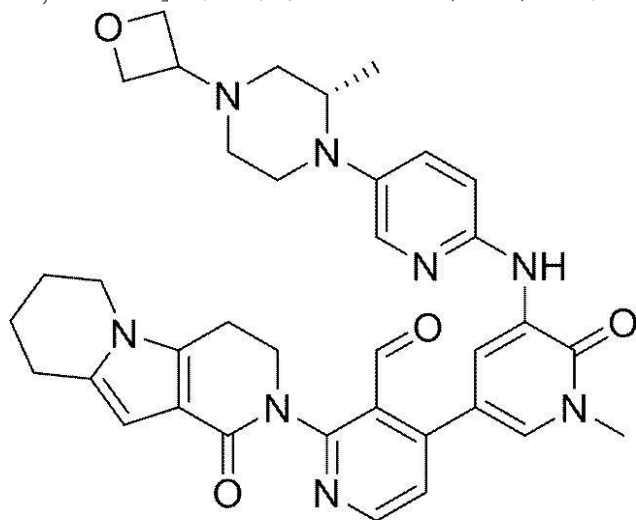
100mLの一口丸底フラスコに、CH<sub>3</sub>CN(30mL)中の148b(100mg、0.3mmol)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン130f(173mg、0.36mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(15mg、0.015mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(130mg、0.6mmol)及びNaOAc・3H<sub>2</sub>O(90mg、0.6mmol)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をDCM/MeOH(25:1)で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、148(30mg、20%)を淡黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 693.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J=2, 1H), 8.50 (d, J=5, 1H), 8.01 (d, J=2.5, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.5, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.93 (d, J=6, 1H), 4.71-4.63 (m, 6H), 4.46 (d, J=7.5, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90 (d, J=12.5, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.10 (t, J=4.5, 2H), 2.63-2.48 (m, 7H), 2.22 (t, J=7.5, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 3H)

# 【0368】

(実施例149a)

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピ

ペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H)-イル)ニコチンアルデヒド 149a



149a

還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド[3, 4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド139a (100 mg、0.30 mmol)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j (146 mg、0.30 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg、0.030 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・三水和物 (160 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (49 mg、0.60 mmol)、アセトニトリル (20 mL) 及び水 (3 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、149aを黄色固体として得た (97 mg、50%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649

【 0 3 6 9 】

(实施例 149)

2- {3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(S)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4']ピピリジニル-2'-イル}-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4H-2, 4b-ジアザフルオレン-1-オン 149

149a (97 mg, 0.15 mmol), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0.45) 及びメタノール (10 mL) の混合物を、25 °C で 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、149 (62 mg, 63 %) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 651.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (J = 5.0 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

10

30

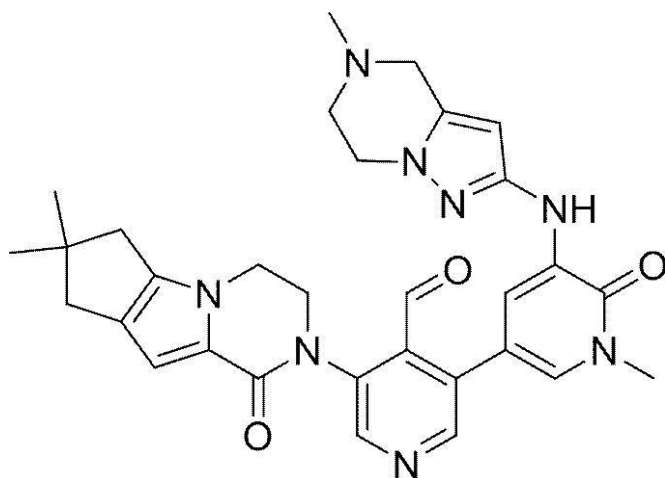
40

50

## 【0370】

(実施例150a)

3- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -5- [1-メチル-5- ( {5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-4-カルバルデヒド  
150a

**150a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、3-ブromo-5- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -ピリジン-4-カルバルデヒド107f (233mg、0.60mmol)、1-メチル-3- ( {5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン135a (231mg、0.60mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (49mg、0.060mmol)、酢酸カリウム (118mg、1.2mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・三水和物 (320mg、1.2mmol)、アセトニトリル (12mL) 及び水 (5滴) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、150a (168mg、49%) を固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567

## 【0371】

(実施例150)

2- [4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-5'- (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -6'-オキソ-1', 6'-ジヒドロ- [3, 3'] ビピリジニル-5-イル] -7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-オン150

150a (170mg、0.30mmol) のメタノール (10mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (68mg、1.8mmol) を0℃で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を水 (2mL) でクエンチし、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、150 (42mg、25%) を淡黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 3H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.

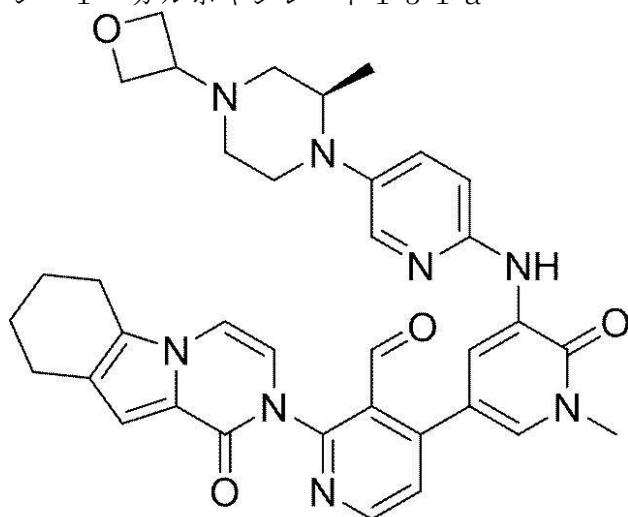


69 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.86 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

【0372】

(実施例151a)

(R)-tert-ブチル 3-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 151a



### 151a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(60 mL)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン(2.0 g、10.0 mmol)、(R)-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g、10.0 mmol)及び炭酸セシウム(6.5 g、20 mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に10分間吹き込んだ後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(915 mg、1.0 mmol)及びキシントホス(579 mg、1.0 mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しの供し、100℃で15時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、151a(1.6 g、44%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  323.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.80 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 3.06-3.23 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

【0373】

(実施例151b)

(R)-tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 151b

250 mLのフラスコを窒素でパージし、151a(1.5 g、4.6 mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、200 mg)及びメタノール(70 mL)を仕込んだ。これを排気し、水素ガスを仕込み、室温で10時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、151b(1.1 g、81%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  293

【0374】

(実施例151c)

(R)-tert-ブチル 4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-

10

20

30

40

50

ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート151c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(40mL)、151b(1.0g、3.4mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(2.7g、10.2mmol)及び炭酸セシウム(2.2g、6.8mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に10分間吹き込んだ後、キサントホス(198mg、0.34mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(313mg、0.34mmol)を加えた。反応混合物を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返して供し、100℃で5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(50mL)と水(50mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、151cを黄色固体として得た(1.1g、63%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 478。

【0375】

(実施例151d)

(R)-5-ブromo-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン151d

151c(600mg、1.26mmol)のメタノール(20mL)中混合物に、HCl/ジオキサン(4M、4mL)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物を1M NaOH水溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下に濃縮して、151d(450mg、95%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378。

【0376】

(実施例151e)

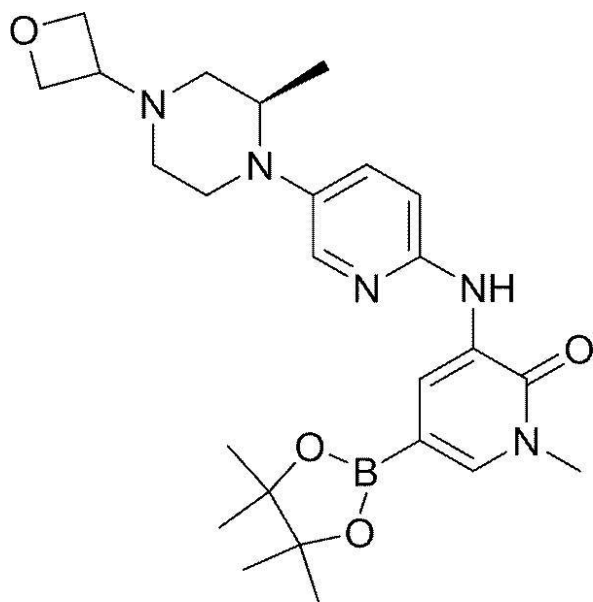
(R)-5-ブromo-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン151f

151d(40.0g、106mmol)、オキセタン-3-オン(11.4g、159mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN(10.0g、159mmol)及び塩化亜鉛(21.3g、159mmol)のメタノール(700mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。水(50mL)を混合物に加え、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(3×200mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、151e(35g、73%)を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 434。

【0377】

(実施例151f)

(R)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン151f

**151f**

151e (2.0 g、4.60 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-  
 ーオクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (3.50 g、13.  
 80 mmol) のジオキサン (50 mL) 中溶液に、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (377.  
 10 mg、0.46 mmol) 及び酢酸カリウム (2.70 g、27.80 mmol) を  
 加えた。混合物をアルゴン雰囲気下 10℃ で 12 時間攪拌した。反応後、混合物を濾過し、  
 濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を 15:1 塩化メチレン/メタノールで溶離するシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、151f (1.10 g、49%) を  
 茶褐色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 482.3

**【0378】**

(実施例 151g)

(R)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピ  
 ペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ  
 ジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2  
 -a] インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 151g

還流冷却器を装着した 100 mL の丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-  
 6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2(1H)-イル)  
 ニコチンアルデヒド 103b (150 mg、0.45 mmol)、151f (331 mg  
 、0.69 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (37 mg、0.045 mmol)、K  
 3PO<sub>4</sub> (190 mg、0.90 mmol)、酢酸ナトリウム (74 mg、0.90 mm  
 ol)、アセトニトリル (15 mL) 及び水 (1.5 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴン  
 フラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 100℃ で 3 時間加熱した。次いでこれを濾過  
 し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を 1:20 メタノール/ジクロロメタンで溶離す  
 るシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、151g を赤色固体として得た (8  
 9 mg、30%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647

**【0379】**

(実施例 151)

2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-( (R)-2-メチル-4-オ  
 キセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキ  
 ソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テ  
 トラヒドロ-2H-ピラジノ [1,2-a] インドール-1-オン 151

151g (89 mg、0.14 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (22 mg、0.60) 及びメ  
 タノール (10 mL) の混合物を、25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水 (8 mL) でク  
 エンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合

10

20

30

40

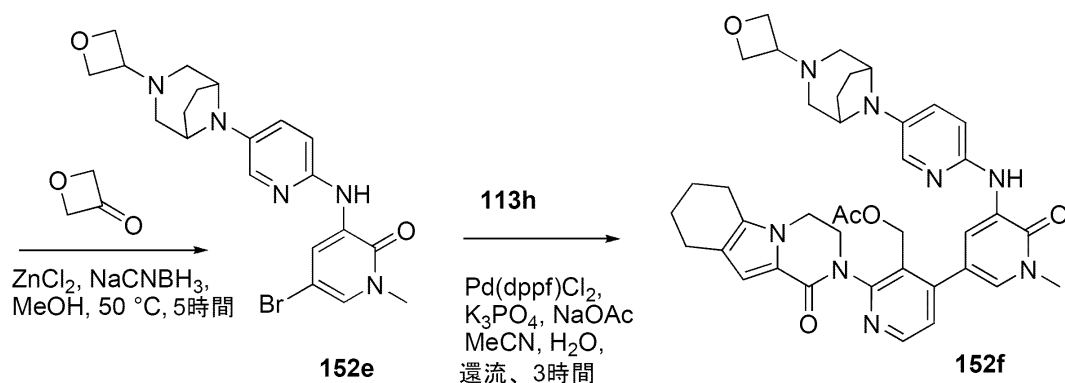
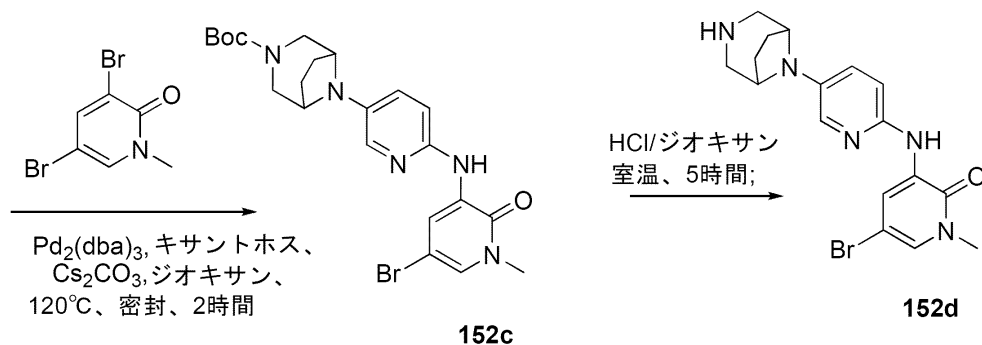
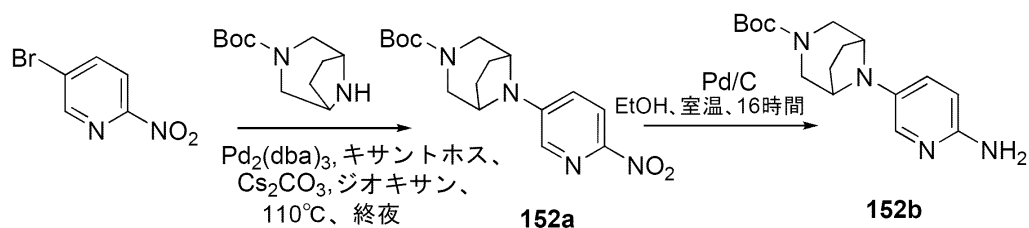
50

わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、151 (35 mg, 39%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  649.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 4H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.20-2.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.75-1.74 (m, 2H), 0.93 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

# 【0380】

(実施例152a)

tert-ブチル 8-(6-ニトロピリジン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート 152a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(100 mL)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン(2.5 g、12.4 mmol)、tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(869 g、4.1 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (193 mg、0.21 mmol)、キサントホス(237 mg、0.41 mmol)及び炭酸セシウム(2.7 g、

10

20

30

40

50

8. 2 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で終夜撹拌した。反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を3:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、152a (2.63 g, 66.8%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 335.2$ 。

#### 【0381】

(実施例152b)

tert-ブチル8-(6-アミノピリジン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート152b

100 mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、152a (2.5 g, 7.5 mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、250 mg) 及びメタノール(40 mL) を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で16時間撹拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、152b (1.51 g, 66%) を無色油状物として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 305.3$

#### 【0382】

(実施例152c)

tert-ブチル8-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート152c

磁気撹拌機を装着した密封管に、152b (1.3 g, 4.3 mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.2 g, 4.3 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (394 mg, 0.43 mmol)、キサントホス(497 mg, 0.86 mmol)、 $Cs_2CO_3$  (2.8 g, 8.6 mmol) 及び1,4-ジオキサン(15 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を120℃で2時間撹拌した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、152c を黄色固体として得た(900 mg, 43%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 490.3$ 。

#### 【0383】

(実施例152d)

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン152d

152c (900 mg, 1.84 mmol) 及び4.0 M HCl/ジオキサン(60 mL) の混合物を、室温で5時間撹拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の152d を黄色固体として得(700 mg, 98%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[M+H]^+ 390.3$ 。

#### 【0384】

(実施例152e)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(3-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン152e

152d (676 mg, 1.7 mmol)、オキセタン-3-オン(251 mg, 3.5 mmol)、 $NaBH_3CN$  (274 mg, 4.4 mmol) 及び塩化亜鉛(592 mg, 4.4 mmol) のメタノール(30 mL) 中混合物を、50℃で5時間撹拌した。水を加え、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮して、粗製の152e を黄色固体として得(650 mg, 84%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[M+H]^+ 446.2$ 。

#### 【0385】

10

20

30

40

50

(実施例 1 5 2 f)

(4-(1-メチル-5-(5-(3-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 1 5 2 f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、1 5 2 e (300 mg、0.67 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ピリジン-4-イルボロン酸 1 1 3 h (257 mg、0.67 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (55 mg、0.067 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (284 mg、1.34 mmol)、酢酸ナトリウム (110 mg、1.34 mmol)、水 (6 滴)、及びアセトニトリル (20 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を還流状態で 3 時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 30 : 1 ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 5 2 f を茶褐色固体として得た (200 mg、42%)。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 705.4。

【0 3 8 6】

(実施例 1 5 2)

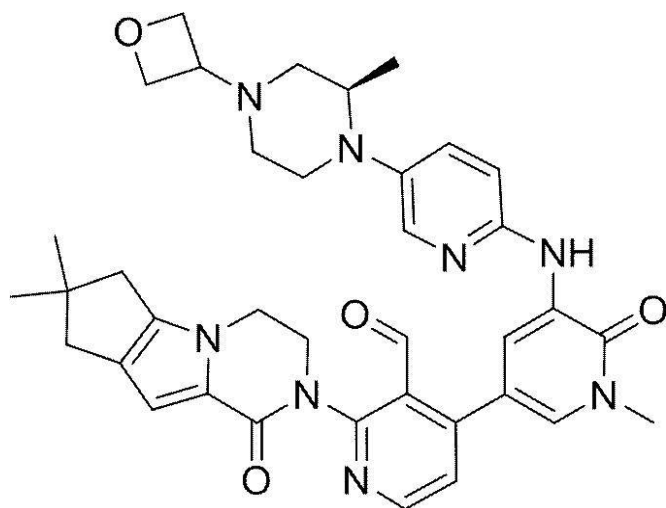
2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(1S, 5R)-3-オキセタン-3-イル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-8-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル}-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 1 5 2

1 5 2 f (180 mg、0.26 mmol) 及び水酸化リチウム (215 mg、5.1 mmol) の i-プロパノール／THF (1 : 1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、35℃で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を水及び酢酸エチルで希釈した。水相を分離し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、1 5 2 (12 mg、7.1%) を黄色固体として得た。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 663.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 3H), 4.25-4.19 (m, 5H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 3H), 2.17 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.94-1.65 (m, 8H)。

【0 3 8 7】

(実施例 1 5 3 a)

2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-(5-(2R)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド 1 5 3 a



10

### 153a

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>〕ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド108a(105mg、0. 30mmol)、1-メチル-3-〔〔5-〔(2R)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕アミノ〕-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン151g(216mg、0. 45mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(25mg、0. 030mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(126mg、0. 60mmol)、酢酸ナトリウム(49mg、0. 60mmol)、アセトニトリル(15mL)及び水(1. 5mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、153aを赤色固体として得た(82mg、41%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663

20

【0388】

30

(実施例153)

2-〔3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-〔5-( (R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ〕-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ〔3, 4'〕ビピリジニル-2'-イル〕-7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-1-オン153

153a(82mg、0. 12mmol)、NaBH<sub>4</sub>(22mg、0. 60)及びメタノール(10mL)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。次いでこれを水(5mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、153(22mg、28%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.36(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 6.84-6.80(m, 2H), 5.30(s, 1H), 4.71-4.32(m, 7H), 4.15(d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.57-3.43(m, 2H), 3.08-3.06(m, 2H), 2.57-2.48(m, 7H), 2.2-2.20(m, 1H), 1.27(s, 6H), 0.98(d, J = 6.5 Hz, 3H).

40

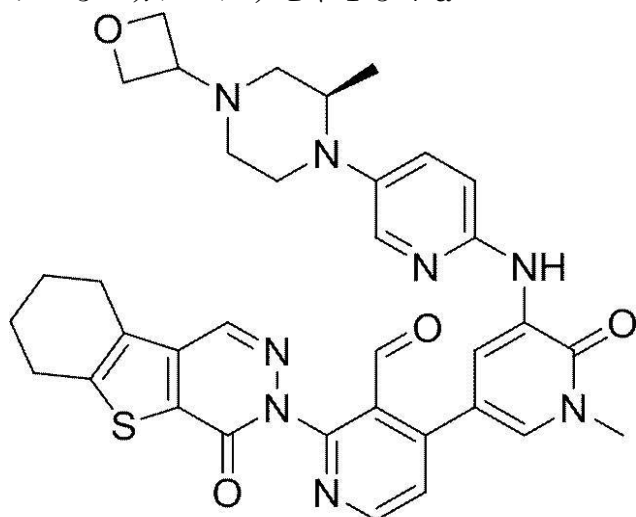
【0389】

(実施例154a)

4-〔1-メチル-5-(〔5-〔(2R)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒド

50

ロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド154a



**154a**

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド124a(84mg、0.24mmol)、(R)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン151g(173mg、0.36mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(20mg、0.024mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(100mg、0.48mmol)、酢酸ナトリウム(40mg、0.48mmol)、アセトニトリル(20mL)及び水(2mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、154aを赤色固体として得た(112mg、70%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665

【0390】

(実施例154)

3-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-( (R)-2-メチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン154154a(150mg、0.23mmol)、NaBH<sub>4</sub>(35mg、0.92)及びメタノール(10mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで混合物を水(8mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、154(29mg、19%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.43-4.36 (m, 4H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 6H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.16 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0391】



(実施例 155a)

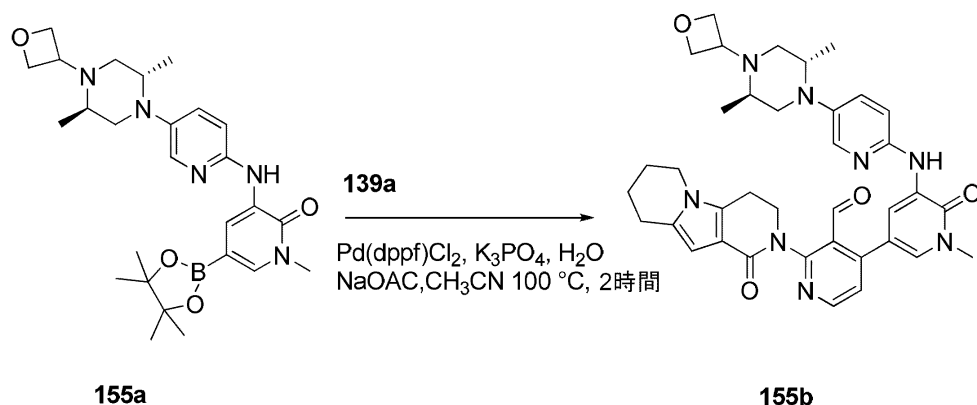
3-(5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 155a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 122e (3.0g、6.70mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (8442mg、33.5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (311mg、0.34mmol)、X-phos (319mg、0.67mmol)、酢酸カリウム (1970mg、20.1mmol) 及びジオキサン (50mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を60℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を8:1石油エーテル／酢酸エチル (80mL) で洗浄して、155aを黄色固体として得た (3g、90%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 496.4$ 。

【0392】

(実施例 155b)

4-(5-(5-(2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 155b



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 139a (133mg、0.40mmol)、155a (198mg、0.40mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (17mg、0.020mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (254mg、1.2mmol)、酢酸ナトリウム (98mg、1.2mmol)、水 (5滴)、及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を3時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、155bを白色固体として得た (80mg、30%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 663.3$ 。

【0393】

(実施例 155)

2-{5-[5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル}-2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4H-2, 4b-ジアザフルオレン-1-オン 1

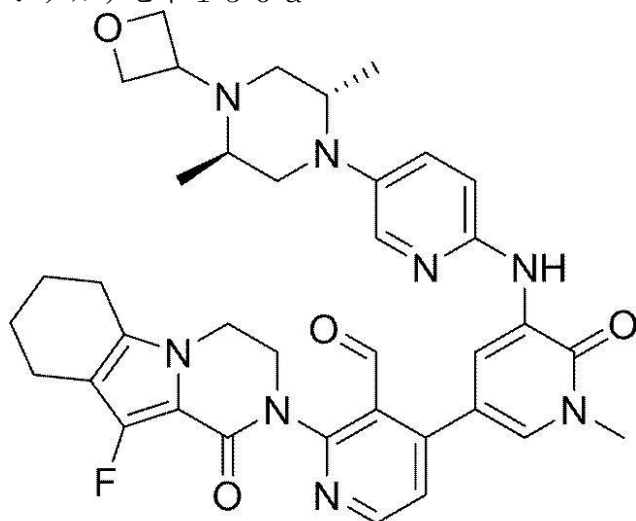
55

155b (80 mg、0.12 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (12 mg、0.36 mmol) を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。次いでこれを水 (1 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、155 (32 mg、40%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  665.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.02 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 3H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.72 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.98-1.97

【0394】

(実施例 156a)

4-(5-(5-(2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 156a



156a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、3-(5-(2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 155a (171 mg、0.35 mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 134c (120 mg、0.35 mmol)、 $K_3PO_4$  (146 mg、0.69 mmol)、 $PdCl_2$  (dppf) (28 mg、0.035 mmol)、酢酸ナトリウム (56 mg、0.69 mmol)、水 (5 滴) 及びアセトニトリル (20 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90 °Cで2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40/1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、156aを黄色固体として得た (60 mg、25%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  681.3

【0395】

10

20

30

40

50

(実施例 156)

2- {5- [5- ((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-2'-イル}-10-フルオロ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン 156

磁気攪拌機を装着した50mLの丸底フラスコに、156a (60mg、0.088mmol)、NaBH<sub>4</sub> (17mg、0.44mmol) 及びメタノール (10mL) を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこれを水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、156 (15mg、25%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 683.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.99-4.59 (m, 6H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 5H), 1.97-1.76 (m, 5H), 0.89-0.87 (m, 重複, 6H).

【0396】

(実施例 157)

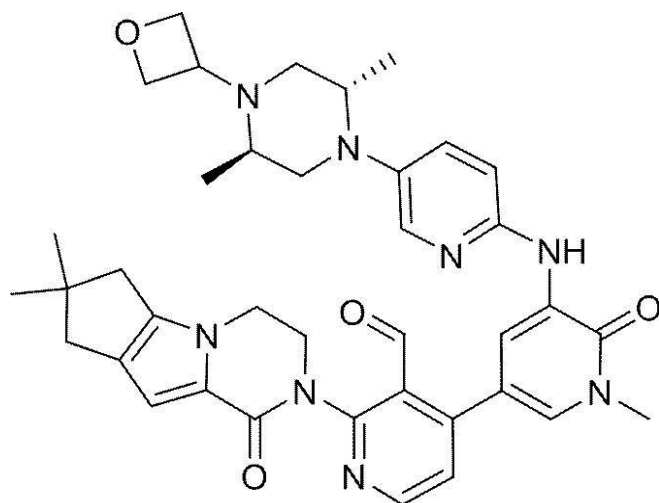
2- {5'- [5- ((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-4-ヒドロキシメチル-1'-メチル-6'-オキソ-1', 6'-ジヒドロ-[3, 3']ビピリジニル-5-イル}-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン 157

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、3-ブロモ-5-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)イソニコチンアルデヒド 101f (200mg、0.54mmol)、3-(5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 155a (267mg、0.54mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (44mg、0.054mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (229mg、1.08mmol)、酢酸ナトリウム (89mg、1.08mmol)、水 (0.2mL) 及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、157 (35.5mg、11%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65-8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.75-4.54 (m, 重複, 6H), 4.37-4.13 (m, 重複, 4H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.74-2.44 (m, 重複, 7H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 0.90-0.89 (m, 6H).

【0397】

(実施例 158a)

4- [5- ({5- [ (2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 158a

**158a**

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、(4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド)108a(280mg、0.80mmol)、3-(5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン155a(480mg、0.96mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(33mg、0.040mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(339mg、1.6mmol)、酢酸ナトリウム・三水和物(218mg、1.6mmol)及びアセトニトリル(100mL)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、158a(300mg、54%)を黄茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 677.3。

**【0398】**

(実施例158)

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン158

158a(200mg、0.30mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(36mg、0.90mmol)のメタノール(30mL)中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を水(5mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、158(110mg、55%)を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 679.4。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.36(m, 2H), 6.85(s, 1H), 6.81(d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.07(t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77-4.71(m, 2H), 4.67-4.61(m, 3H), 4.53-4.51(m, 1H), 4.34-4.32(m, 1H), 4.16(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.76(t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.20-3.17(m, 1H), 2.92(dd, J = 3.0, 11.5 Hz, 1H), 2.76-2.70(m, 2H), 2.58(d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52(s, 2H), 2.49-2.46(m, 1H), 1.97-1.93(m, 1H), 1.28(s, 6H), 0.92-0.89(m, 6H)。

**【0399】**

10

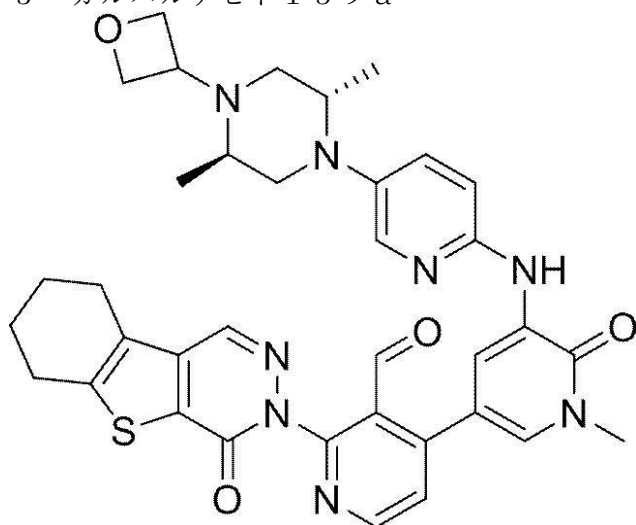
20

30

40

50

4- [5- ( {5- [2, 5-ジメチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ) -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] -2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, <sup>7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 159 a



159a

還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7〕トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド124a (200 mg、0. 58 mmol)、3-〔〔5-〔(2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕アミノ〕-1-メチル-5-〔(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン〕155a (1. 0 g、2. 0 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (47 mg、0. 060 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (280 mg、1. 2 mmol)、酢酸ナトリウム (95 mg、1. 2 mmol)、アセトニトリル (15 mL) 及び水 (1. 5 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、159aを赤色固体として得た (150 mg、38%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679

(实施例 159)

3- {5- [5- ( (2 S, 5 R) -2, 5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) -ピリジン-2-イルアミノ] -3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ- [3, 4'] ビピリジニル-2'-イル} -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4-オン 159

159a (130 mg, 0.19 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0.60) 及びメタノール (10 mL) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。次いで混合物を水 (8 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、159 (28 mg, 22%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37

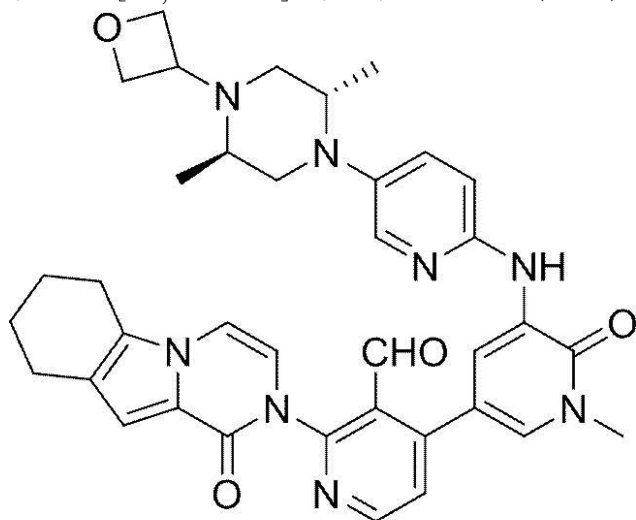
(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 6H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 4H), 0.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).

【0401】

(実施例160a)

4-(5-(5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド160a

10



20

### 160a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド103b(150mg、1.0当量、0.46mmol)、3-(5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン155a(228mg、0.46mmol)、 $K_3PO_4$ (195mg、0.92mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (37mg、0.046mmol)、酢酸ナトリウム(75mg、0.92mmol)、水(8滴)、及びアセトニトリル(20mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン／エタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、160aを黄色固体として得た(80mg、26%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  661.4。

30

【0402】

(実施例160)

2-{5-[5-((2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-2'-イル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン160

40

磁気攪拌機を装着した50mLの一口丸底フラスコに、160a(80mg、0.12mmol)、 $NaBH_4$ (23mg、0.60mmol)及びメタノール(10mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌した。これを水(1mL)でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、160(44mg、55%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  663.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.72-8.70 (m,

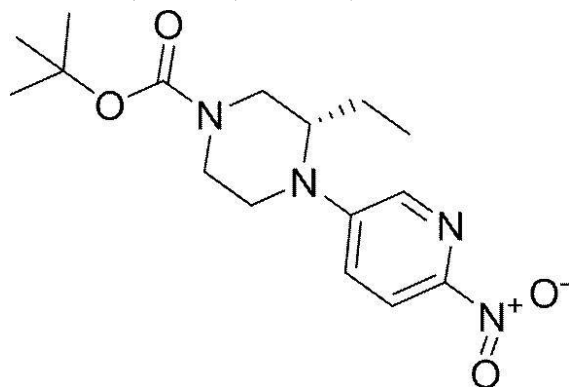
50

1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.76-4.32 (m, 6H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 2H), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 6H).

# 【0403】

(実施例161a)

(S)-tert-ブチル 3-エチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 161a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(50mL)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン(2.02g、10mmol)、(S)-tert-ブチル 3-エチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.14g、10.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(458mg、0.50mmol)、キサントホス(576mg、1.0mmol)及び炭酸セシウム(6.52g、20mmol)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で終夜加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を3:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、161a(700mg、22%)を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 336

# 【0404】

(実施例161b)

(S)-tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシレート 161b

100mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、161a(0.7g、2.08mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、208mg)及びメタノール(40mL)を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で6時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、161b(568mg、89%)を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 306

# 【0405】

(実施例161c)

(S)-tert-ブチル 4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシレート 161c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(50mL)、161b(568mg、1.86mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(498mg、1.86mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(85mg、0.093mmol)、キサントホス(107mg、0.186mmol)及び炭酸セシウム(1.198g、3.72mmol)を仕込んだ。吸引／アル

ゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で6時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、161c (502mg、55%)を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 492$ 。

#### 【0406】

(実施例161d)

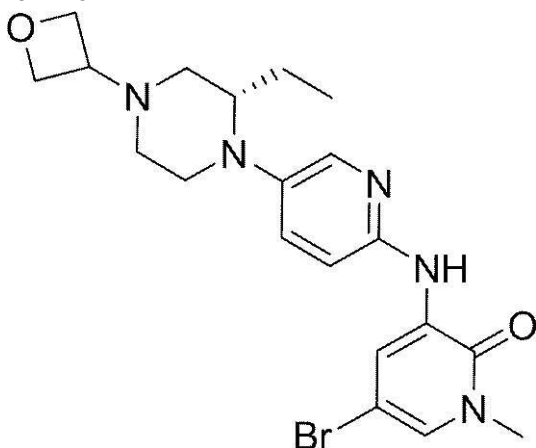
(S)-5-ブromo-3-(5-(2-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン161d

161c (502mg、1.02mmol)、ジクロロメタン(2mL)及び4.0M HCl/ジオキサン(4mL)の混合物を、室温で5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の161dを黄色固体として得(263mg、66%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+ 392$ 。

#### 【0407】

(実施例161e)

(S)-5-ブromo-3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン161e



161d (263mg、0.67mmol)、オキセタン-3-オン(96mg、1.34mmol)、 $NaBH_3CN$  (104mg、1.68mmol)及び塩化亜鉛(227mg、1.68mmol)のメタノール(10mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。次いで水(10mL)を反応物に加えた。得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、161e (203mg、68%)を得た。MS:  $[M+H]^+ 448$ 。

#### 【0408】

(実施例161f)

(S)-3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン161f

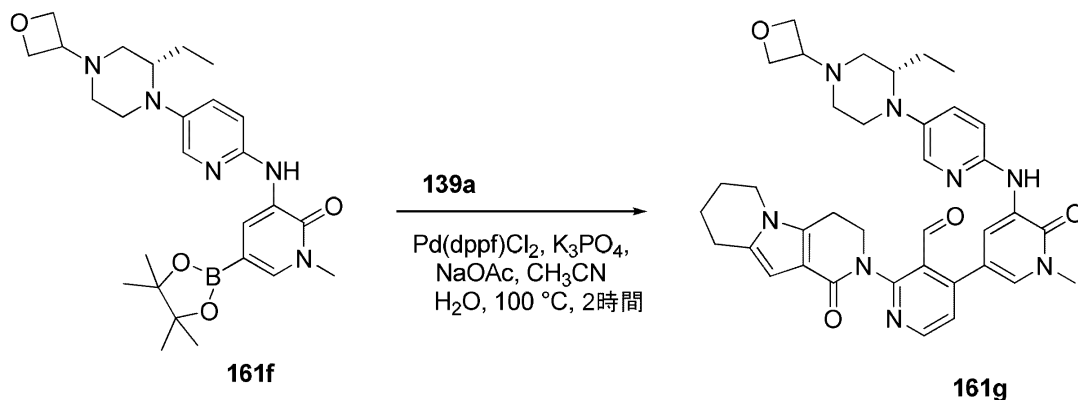
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、161e (3219mg、7.20mmol)、 $Pin_2B_2$  (9072mg、36.0mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (329mg、0.36mmol)、X-phos (302mg、0.72mmol)、酢酸カリウム(2117mg、21.6mmol)及びジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を60℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を8:1石油エーテル/酢酸エチル(80mL)で洗浄して、161fを黄色固体として得た(3.0g、84%)。MS:  $[M+H]^+ 496.4$ 。

#### 【0409】



(実施例 161g)

4-(5-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 161g



10

還流冷却器を装着した 50 mL の丸底フラスコに、161f (200 mg、0.40 mmol)、4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 139a (132 mg、0.40 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  三水和物 (213 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム (66 mg、0.80 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (16 mg、0.020 mmol) 及びアセトニトリル (20 mL) を仕込んだ。吸引/  $\text{N}_2$  フラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を  $\text{N}_2$  保護下 100 °C で 2 時間加熱した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1 ~ 30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、161g (150 mg、57%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  663

20

30

【0410】

(実施例 161)

2-{5-[5-((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ- [3,4']-ビピリジニル-2'-イル}-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4H-2,4b-ジアザフルオレン-1-オン 161

161g (120 mg、0.18 mmol) のメタノール (20 mL) 中溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (21 mg、0.54 mmol) を室温で加えた。反応物を 1 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物固体を分取 HPLC により精製して、161 (97 mg、81%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  665.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 5H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.30 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.38-

40

50

2.36 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0411】

(実施例162a)

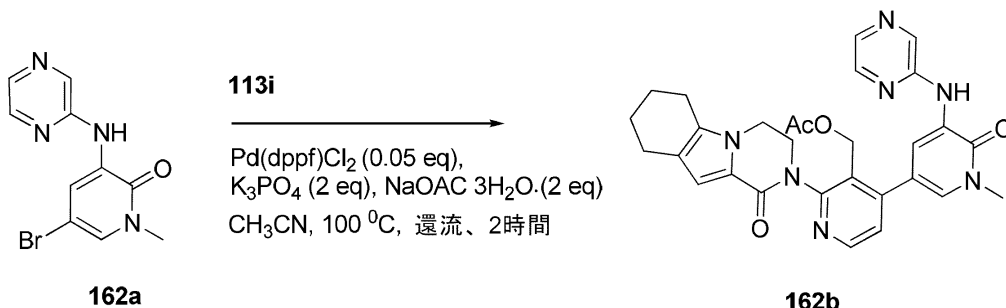
5-ブロモ-1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン162a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、ピラジン-2-アミン(500mg、5.3mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1335mg、5.3mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(229mg、0.25mmol)、キサントホス(289mg、0.50mmol)、炭酸セシウム(3.26g、10mmol)及び1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、162a(420mg、30%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 281.0。

【0412】

(実施例162b)

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



還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、162a(170mg、0.61mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(280mg、0.72mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(30mg、0.037mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・三水和物(270mg、1.2mmol)、酢酸ナトリウム(180mg、1.2mmol)、アセトニトリル(20mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、162b(130mg、40%)を黄茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 540.3

【0413】

(実施例162)

2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン162

162b(110mg、0.20mmol)及び水酸化リチウム(84mg、2.0mmol)のi-プロパノール/THF(1:1、4mL)及び水(1mL)中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を水及び酢酸エチルで希釈した。水相を分離し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物

を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、162 (85 mg、85%)を淡黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  498.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 8.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.80-1.79 (m, 2H).

#### 【0414】

(実施例163a)

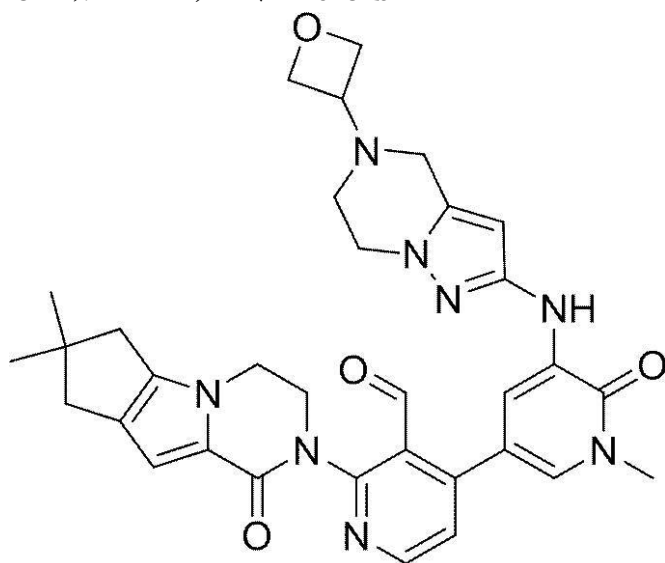
1-メチル-5-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルボロン酸163a

磁気攪拌機を装着した100 mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン125i (1.0 g、2.64 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (2.0 g、7.92 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (190 mg、0.26 mmol)、酢酸カリウム (776 mg、7.92 mmol) 及びジオキサン (40 mL) を仕込んだ。アルゴン混合物中に30分間吹き込んだ後、還流冷却器をフラスコに装着し、混合物をアルゴン雰囲気下100℃で6時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を0.3%  $NH_4HCO_3$  水/ $CH_3CN$ で溶離する逆相Combiflashにより精製して、163aを白色固体として得た (300 mg、33%)。MS:  $[M+H]^+$  346。

#### 【0415】

(実施例163b)

2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(1-メチル-5-{[5-(オキセタン-3-イル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド163b



**163b**

還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、(4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド)108a (280 mg、0.81 mmol)、163a (440 mg、0.96 mmol)、Pd(dpp

p f)  $\text{Cl}_2$  (40 mg、0.049 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (360 mg、1.6 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (240 mg、1.6 mmol)、水 (6 滴)、及びアセトニトリル (20 mL) を仕込んだ。系を排気し、 $\text{N}_2$  で再充填した。反応混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 25 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、163b (150 mg、31%) を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 609.3$

#### 【0416】

(実施例 163)

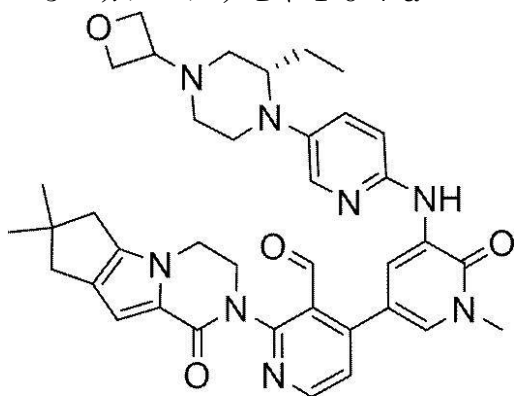
2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-2'-イル]-7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-オン 163

163b (80 mg、0.12 mmol) 及び  $\text{NaBH}_4$  (15 mg、0.36 mmol) のメタノール (5 mL) 中混合物を、 $30^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、163 (30 mg、50%) を暗赤色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 611.4$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J = 2$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.8 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.03 (t,  $J = 6$ , 1H), 4.77-4.73 (m, 3H), 4.68 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.09 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d,  $J = 4$ , 2H), 2.83 (t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.58 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0417】

(実施例 164a)

2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 108a (280 mg、0.8 mmol)、(S)-3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド 164a



**164a**

還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、(4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド) 108a (280 mg、0.8 mmol)、(S)-3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラ-メチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-

1 H) -オン 161f (500 mg、0.96 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg、0.040 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg、1.6 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (240 mg、1.6 mmol) 及びアセトニトリル (100 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 25:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、164a (320 mg、60%) を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 677.3。

#### 【0418】

(実施例 164)

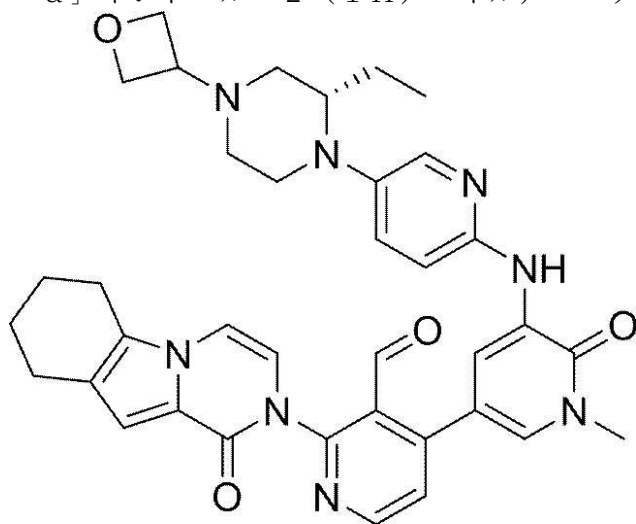
2- {5- [5- ((S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']-ビピリジニル-2'-イル}-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン 164

164a (200 mg、0.30 mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (36 mg、0.90 mmol) のメタノール (30 mL) 中混合物を、30 °C で 2 時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、164 (140 mg、72%) を薄緑色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.12 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.44 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 【0419】

(実施例 165a)

(S)-4-(5-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 165a



#### 165a

還流冷却器を装着した 50 mL フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-6,7,

10

20

30

40

50

8, 9-テトラヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 103b (164mg、0.50mmol)、(S)-3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 161f (347mg、0.70mmol)、酢酸カリウム (137mg、1.4mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (29mg、0.035mmol)、水 (5滴)、及びアセトニトリル (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返し、混合物をアルゴン雰囲気下 100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50mL) 及び水 (50mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1~25/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、165a (151mg、46%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 661$

#### 【0420】

(実施例 165)

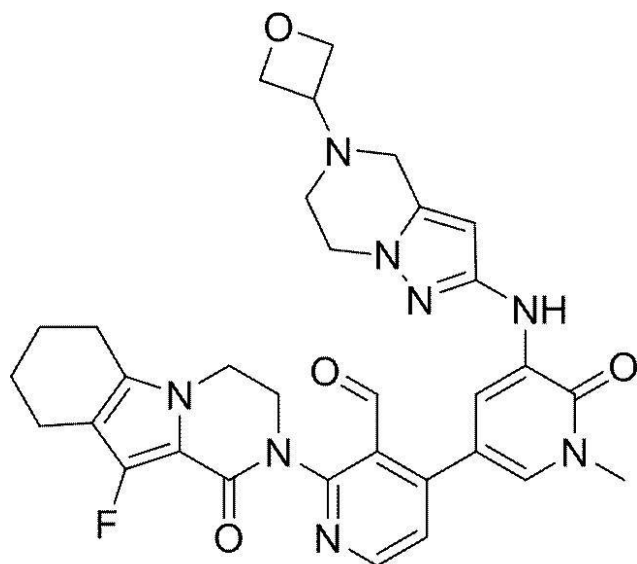
2-{5-[5-( (S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル}-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 165

165a (100mg、0.15mmol) のメタノール (10mL) 中溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (34mg、0.90mmol) を室温に加えた。反応物を1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (8mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、165 (35mg、35%) を薄黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 663$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.97 (bs, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 3H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 1H), 0.79 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

#### 【0421】

(実施例 166a)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル)-4-(1-メチル-5-(5-(オキセタン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ニコチンアルデヒド 166a

**166a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン163a(354mg、0.83mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c(289mg、0.83mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(68mg、0.08mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(352mg、1.66mmol)、酢酸ナトリウム(136mg、1.66mmol)、アセトニトリル(50mL)及び水(3mL)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、166a(305mg、60%)を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup>: 613.6。

**【0422】**

(実施例166)

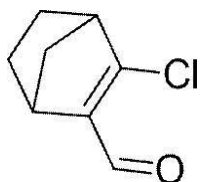
10-フルオロ-2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(5-オキセタン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン166

166a(250mg、0.41mmol)のメタノール(20mL)中懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(47mg、1.23mmol)を0℃で加えた。混合物を30分間攪拌した。次いでこれを水(2mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、166(20mg、6.6%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 615.6. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.95 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.69-4.65-4.67 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H)。

**【0423】**

(実施例167a)

3-クロロビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン-2-カルバルデヒド167a

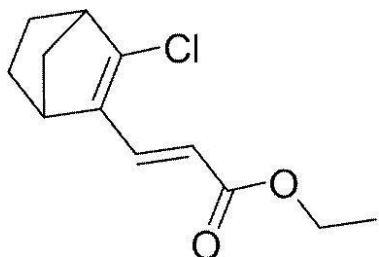


磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの三口丸底フラスコを窒素でパージし、無水1, 2-ジクロロエタン(24 mL)及び無水DMF(9.12 g、125 mmol)を仕込んだ。反応混合物を0℃に冷却し、オキシ塩化リン(15.3 g、100 mmol)を、反応温度を0℃と10℃の間に維持しながら5分かけて加えた。冷却浴を除去し、反応物を室温で30分間攪拌した。ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン(5.50 g、50.0 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(10 mL)中溶液を加え、得られた混合物を80℃で終夜加熱した。この後、反応物をリン酸一水素カリウム(43.5 g、250 mmol)の水(200 mL)中溶液中に注ぎ入れ、15分間攪拌した。有機層を分離し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレン(300 mL)に溶解し、水(2×50 mL)で洗浄した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を1:100酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167aを黄色油状物として得た(2.2 g、28%)。MS:  $[M+H]^+$  157.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 3H).

【0424】

(実施例167b)

(E)-エチル3-(3-クロロビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)アクリレート167b

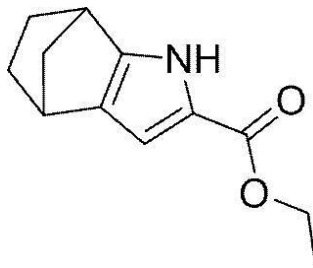


167a(9.0 g、57.7 mmol)の塩化メチレン(250 mL)中溶液に、エチル2-(トリフェニル- $\lambda^5$ -ホスファニリデン)アセテート(20 g、57.7 mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させた。残留物を1:100酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167bを黄色油状物として得た(6.0 g、46%)。MS:  $[M+H]^+$  227。

【0425】

(実施例167c)

エチル3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-2(6), 4-ジエン-4-カルボキシレート167c



167b(5.0 g、22 mmol)のDMSO(30 mL)中溶液に、NaN<sub>3</sub>(2.2 g、33 mmol)を加えた。混合物を105℃で6時間加熱した。室温に冷却した後、水(13 mL)を反応混合物に加え、得られた混合物を塩化メチレン(3×50 mL



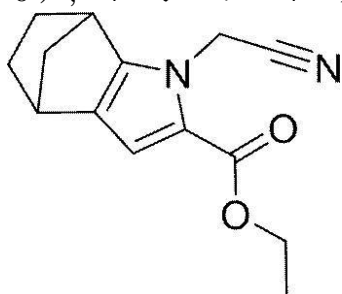
）で抽出した。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下に蒸発乾固した。残留物を20：1塩化メチレン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167cを茶褐色固体として得た（2.7g、60%）。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  206.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.51 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.16 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, 2H).

#### 【0426】

（実施例167d）

エチル3-（シアノメチル）-3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカー2（6），4-ジエン-4-カルボキシレート167d

10



167c（3.0g、14.6mmol）の無水DMF（30mL）中溶液中に、NaH（880mg、22mmol）を加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。2-プロモアセトニトリル（3.5g、29.3mmol）を加え、得られた混合物を65℃で1時間加熱した。次いでこれを室温で終夜撹拌した。反応後、水（30mL）を加え、得られた混合物を酢酸エチル（200mL×3）で抽出した。合わせた有機相を減圧下に蒸発乾固した。残留物を20：1塩化メチレン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167dを茶褐色固体として得た（2.6g、72%）。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.

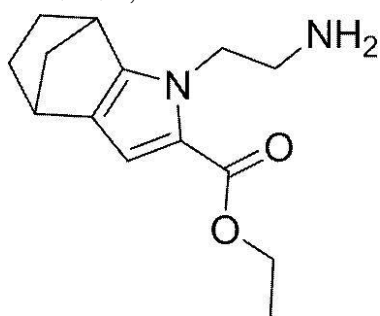
20

#### 【0427】

（実施例167e）

エチル3-（2-アミノエチル）-3-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカー2（6），4-ジエン-4-カルボキシレート167e

30



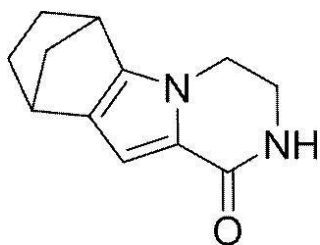
167d（4.0g、16mmol）及びラネーNi（400mg）のメタノール（60mL）中懸濁液を、パール装置中50psiで終夜水素化した。混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を20：1塩化メチレン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167eを黄色固体として得た（2.0g、50%）。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.

40

#### 【0428】

（実施例167f）

3,6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカー2（10），8-ジエン-7-オン167f



167e (1.8 g、7.2 mmol) のエタノール (40 mL) 中溶液中に、ナトリウムメトキシド (2.5 g、36 mmol) を加えた。混合物を 65 °C で 12 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却した。溶媒を減圧下に蒸発乾固した。残留物を 20 : 1 塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ体を茶褐色固体として得 (800 mg、53%)、これをキラル分割して、167f 及び 170a を得た。MS :  $[M+H]^+ 203$ 。

#### 【0429】

(実施例 167g)

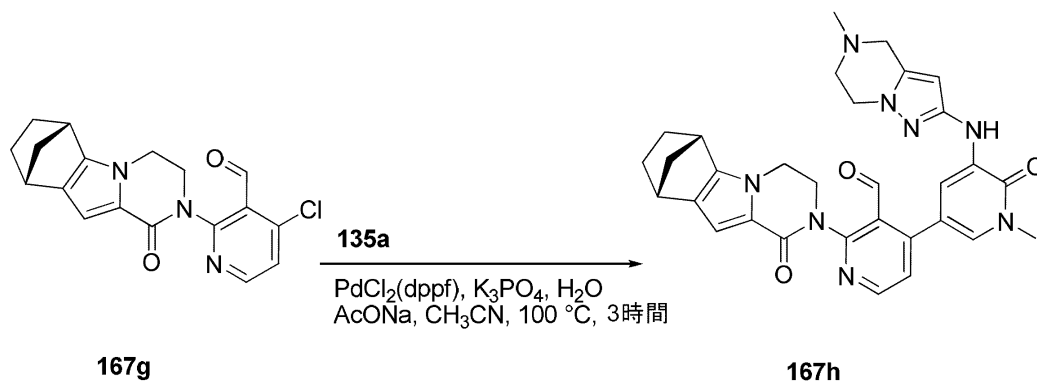
4-クロロ-2-[(1S, 11R)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド 167g

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (30 mL)、167f (400 mg、2.0 mmol)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド (1.30 g、6.0 mmol) 及び酢酸カリウム (390 mg、4.0 mmol) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に 30 分間吹き込んだ後、キサントホス (110 mg、0.20 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (180 mg、0.20 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 10 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 2 : 1 石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、167g (391 mg、57%) を黄色固体として得た。MS-E SI :  $[M+H]^+ 342.2$

#### 【0430】

(実施例 167h)

4-[1-メチル-5-( {5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-[(1S, 11R)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド 167h



還流冷却器を装着した 100 mL の丸底フラスコに、167g (150 mg、0.44

mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a(169mg、0.44mmol)、酢酸ナトリウム(72mg、0.88mmol)、 $K_3PO_4$ (234mg、0.88mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (36mg、0.044mmol)、アセトニトリル(20mL)及び水(1mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $N_2$ 下100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、167h(132mg、53%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  565.3

10

## 【0431】

(実施例167)

2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6, 9-メタノピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン167

167h(120mg、0.21mmol)のメタノール(20mL)中溶液を、 $NaBH_4$ (24mg、0.63mmol)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、167(98mg、83%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  567.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.98 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52-3.33 (m, 3H), 3.29 (ps, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.60-1.59 (m, 1H), 1.09-0.91 (m, 2H).

20

## 【0432】

(実施例168a)

3-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン168a

30

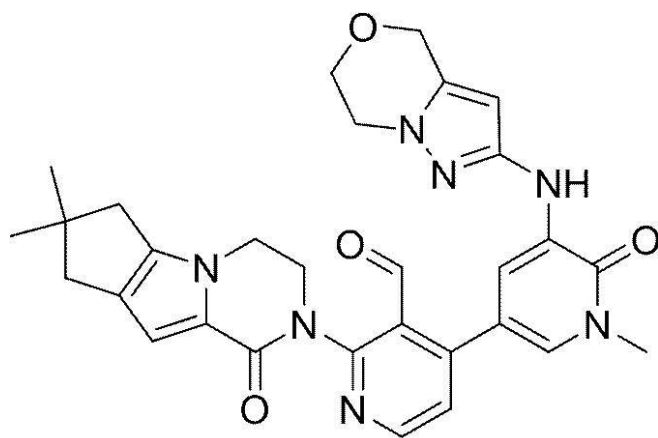
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン129c(1.3g、4.0mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.03g、8.0mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (439mg、0.60mmol)、酢酸カリウム(784mg、8.0mmol)及び1, 4-ジオキサン(60mL)の混合物を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを15時間加熱還流した。反応が完結した時点で混合物を室温に冷却し、濾過した。固体を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、168a(446mg、30%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  373。

40

## 【0433】

(実施例168b)

4-(1-メチル-5-(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル)ニコチンアルデヒド168b



10

**168b**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-  
 - {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
<sup>6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108  
 a (200 mg、0. 58 mmol)、168a (433 mg、1. 16 mmol)、P  
 dCl<sub>2</sub> (dppf) (48 mg、0. 052 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (246 mg、1  
 . 16 mmol)、酢酸ナトリウム (96 mg、1. 16 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0. 5 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合  
 物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に  
 濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィーにより精製して、168b (250 mg、78%) を黄色固体と  
 して得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 554. 6。

20

**【0434】**

(実施例168)

2- [5- (6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-  
 2-イルアミノ) -3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒド  
 ロ- [3, 4'] ビピリジニル-2'-イル] -7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テ  
 トラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-  
 オン 168

30

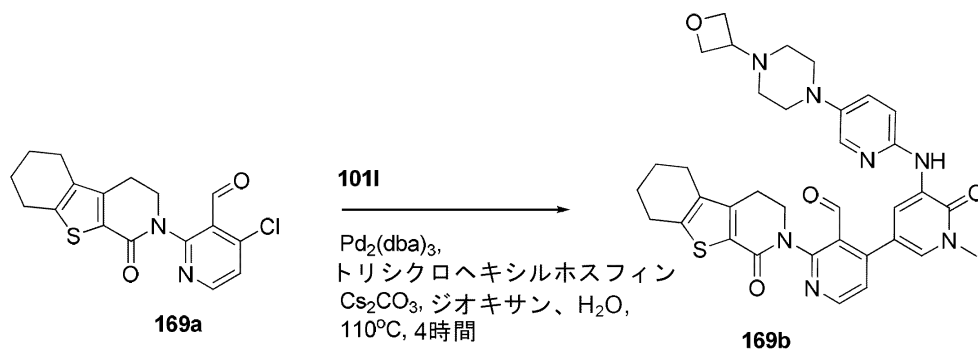
168b (200 mg、0. 36 mmol) のメタノール (10 mL) 中懸濁液に、0  
 °Cで水素化ホウ素ナトリウム (42 mg、1. 1 mmol) を加えた。反応混合物を30  
 分間攪拌し、水 (2 mL) でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相  
 分取HPLCにより精製して、168 (53 mg、21%) を黄色固体として得た。MS-E  
 SI: [M+H]<sup>+</sup> 556.6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d,  
 J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H  
 ), 6.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H  
 ), 4.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.09-4  
 .08 (m, 4H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.56 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.50 (s,  
 2H), 1.26 (s, 6H).

40

**【0435】**

(実施例169a)

4-クロロ-2- {6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7  
 ] トリデカ-1 (9), 2 (7) -ジェン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 1  
 69a



10

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド103a(1276mg、5.80mmol)、8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン105e(600mg、2.90mmol)、CuI(551mg、2.90mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(800mg、5.80mmol)、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン(696mg、2.90mmol)及びジオキサン(20mL)を仕込んだ。窒素を得られた溶液に10分間吹き込んだ後、混合物を95°Cで16時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。残留物に水(20mL)を加えた。水層を分離し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を10:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、169a(171mg、17%)を得た。LCMS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 347

20

## 【0436】

(実施例169b)

4-[1-メチル-5-(5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド169b

還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、169a(150mg、0.43mmol)、3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン1011(200mg、0.43mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(37mg、0.040mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(120mg、0.43mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(281mg、0.86mmol)、ジオキサン(10mL)及び水(0.1mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110°Cで4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、169bを黄色固体として得た(45mg、16%)。LCMS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652

30

40

## 【0437】

(実施例169)

2-{3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-[5-(4-オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル}-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1-オン169

169b(45mg、0.070mmol)、NaBH<sub>4</sub>(8mg、0.21)及びメタノール(5mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して

50

、169 (14 mg、30%) を得た。LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  654.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 4H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 4H).

# 【0438】

(実施例170b)

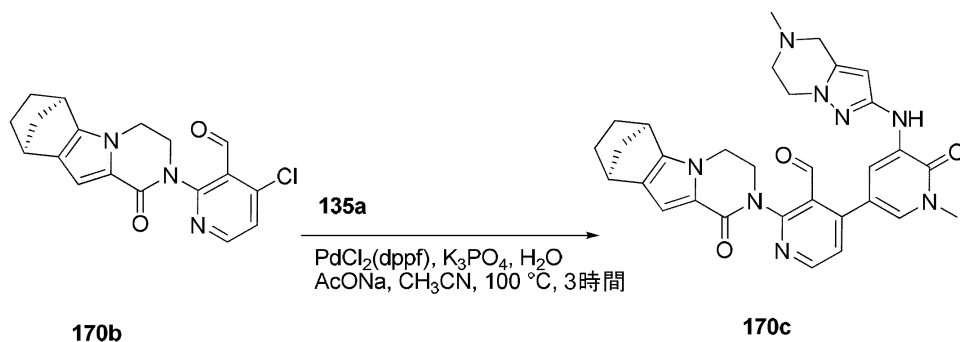
4-クロロ-2-[(1R, 11S)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9. 2. 1. 0<sup>2</sup>, 1<sup>0</sup>. 0<sup>3</sup>, 8] テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド170b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(30 mL)、(1S, 11R)-3, 6-ジアザテトラシクロ[9. 2. 1. 0<sup>2</sup>, 1<sup>0</sup>. 0<sup>3</sup>, 8] テトラデカ-2(10), 8-ジエン-7-オン170a(400 mg、2.0 mmol)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド103a(1.30 g、6.0 mmol)及び酢酸カリウム(390 mg、4.0 mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス(110 mg、0.20 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(180 mg、0.20 mmol)を加え、反応混合物を80℃で10時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(50 mL)と水(30 mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を2:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、170b(405 mg、59%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  342.2

# 【0439】

(実施例170c)

4-[1-メチル-5-( {5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-[(1R, 11S)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9. 2. 1. 0<sup>2</sup>, 1<sup>0</sup>. 0<sup>3</sup>, 8] テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド170c



還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、170b(150 mg、0.44 mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a(169 mg、0.44 mmol)、酢酸ナトリウム(72 mg、0.88 mmol)、 $K_3PO_4$ (234 mg、0.88 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg、0.044 mmol)、アセトニトリル(20 mL)及び水(1 mL)を仕込んだ。窒素を反応混合

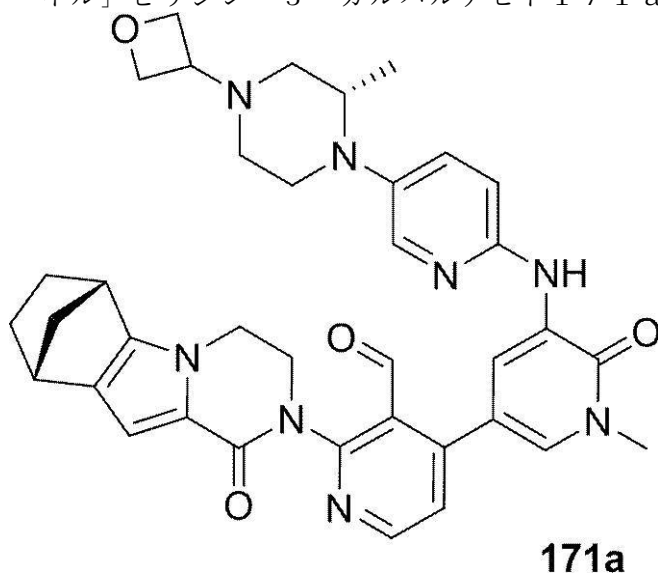
【 0 4 4 0 】

2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6, 9-メタノピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H)-オン 170

170 c (122 mg, 0.22 mmol) のメタノール (20 mL) 中溶液を、NaBH<sub>4</sub> (24 mg, 0.64 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。反応物を減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、標題化合物 (98 mg, 75 %) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.98 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.09-0.88 (m, 2H).

【 0 4 4 1 】

4- [1-メチル-5- ( {5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] -2- [ (1S, 11R)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ [9. 2. 1. 0<sup>2</sup>, 1<sup>0</sup>. 0<sup>3</sup>, 8] テトラデカ-2 (10), 8-ジエン-6-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド 171a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、アセトニトリル(30 mL)、4-クロロ-2-[ (1S, 11R) -7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9. 2. 1. 0<sup>2</sup>, 1<sup>0</sup>. 0<sup>3</sup>, 8] テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド167 g (170 mg、0. 50 mmol)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン130 f (336

mg、0.70 mmol)、水(3 mL)及び酢酸カリウム(147 mg、1.5 mmol)を仕込んだ。アルゴンを懸濁液に30分間吹き込んだ後、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(408 mg、0.05 mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しの供し、80℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×100 mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール(50:1~30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、171a(95 mg、29%)を薄黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661.3

#### 【0442】

(実施例171)

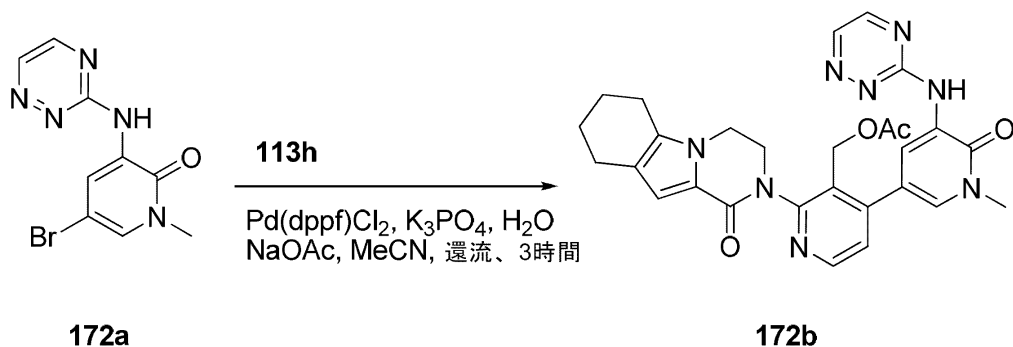
(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6, 9-メタノピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン171

171a(90 mg、0.136 mmol)のメタノール(10 mL)中溶液に、室温でNaBH<sub>4</sub>(26 mg、0.7 mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。これを水(30 mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLCにより精製して、171(35 mg、31.5%)を薄黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.97 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.88-1.754 (m, 3H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 【0443】

(実施例172a)

3-(1, 2, 4-トリアジン-3-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン172a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した500 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(100 mL)、1, 2, 4-トリアジン-3-アミン(1.5 g、15.6 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(4.2 g、15.6 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(458 mg、1.56 mmol)、キサントホス(1.8 g、3.12 mmol)及び炭酸セシウム(10 g、31.2 mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2.5時間攪拌し



た。この後、反応物を濾過し、濾液を真空で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、172aを黄色固体として得た(1.76g、40%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 282$ 。

#### 【0444】

(実施例172b)

(4-(5-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート172b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、172a(200mg、0.71mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(272mg、0.71mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(58mg、0.071mmol)、酢酸ナトリウム(193mg、1.42mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(321mg、1.42mmol)、水(0.5mL)及びアセトニトリル(10mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間攪拌した。この後、反応物を濾過し、濾液を真空で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、172bを黄色固体として得た(380mg、99%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 541.2$

#### 【0445】

(実施例172)

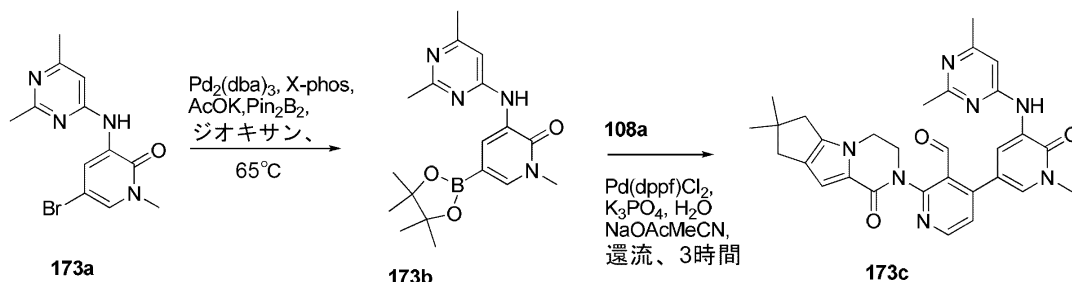
2-(4-(5-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン172

172b(350mg、0.65mmol)及び水酸化リチウム(273mg、6.5mmol)のi-プロパノール/THF(1:1、5mL)及び水(0.5mL)中混合物を、36℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより洗浄して、172(90mg、28%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 499.2$ 。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.34(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 5.10(t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.65-4.51(m, 2H), 4.31-4.27(m, 1H), 4.16-4.08(m, 2H), 3.90-3.87(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.62-2.56(m, 4H), 1.92-1.87(m, 2H), 1.79-1.78(m, 2H)。

#### 【0446】

(実施例173a)

5-ブロモ-3-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン173a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(150mL)、2,6-ジメチルピリミジン-4-アミン(2.5g、20.3

mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (5.4 g、20.3 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.86 mg、2.03 mmol)、キサントホス (2.3 g、4.06 mmol) 及び炭酸セシウム (13.2 g、40.6 mmol) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2.5時間加熱した。この後、反応物を濾過し、濾液を真空で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、173aを黄色固体として得た (4.4 g、40%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 309.0。

#### 【0447】

(実施例173b)

3-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン 173b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、173a (1.5 g、4.9 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (6.2 g、24.5 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (449 mg、0.49 mmol)、X-phos (467 mg、0.98 mmol)、酢酸カリウム (1.4 g、14.7 mmol) 及びジオキサン (60 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で16時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、173bを薄灰色固体として得た (1.2 g、72%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 357.2。

#### 【0448】

(実施例173c)

2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル}-4-{5-[(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 173c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、173b (250 mg、0.70 mmol)、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 108a (240 mg、0.70 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 mg、0.071 mmol)、酢酸ナトリウム (19 mg、1.4 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (316 mg、1.4 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (15 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。この後、反応物を濾過し、濾液を真空で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、173cを茶褐色固体として得た (300 mg、80%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 538.3。

#### 【0449】

(実施例173)

2-[5-(2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イルアミノ)-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ [3, 4']ビピリジニル-2'-イル]-7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-オン 173

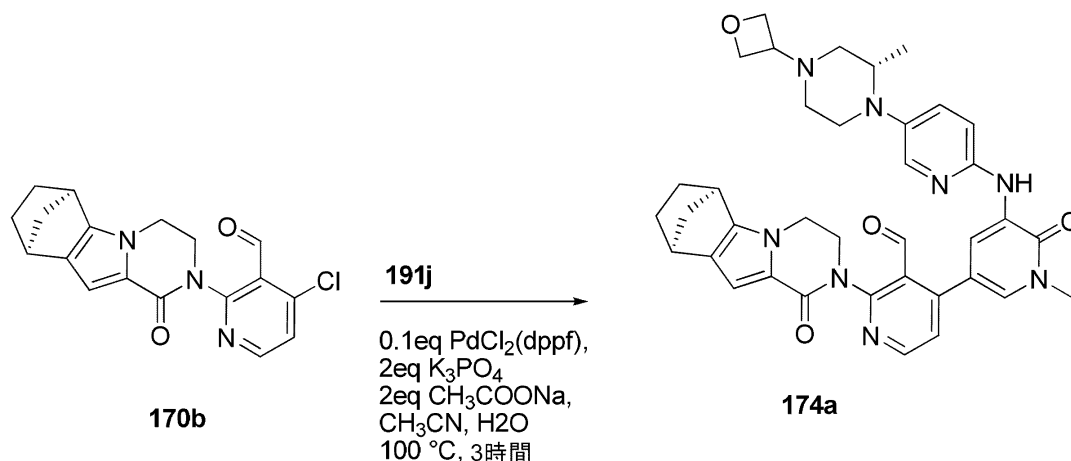
173c (290 mg、0.54 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (62 mg、1.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、水 (1 mL) でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、173を白色固体として得た (50 mg、17%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58-2.56

(m, 重複, 5H), 2.51 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).

【0450】

(実施例174a)

4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-[(1R, 11S)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド174a



丸底フラスコに、4-クロロ-2-[(1R, 11S)-7-オキソ-3, 6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10), 8-ジエン-6-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド170b (200mg、0.59mmol)、1-メチル-3-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン191j (400mg、0.88mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50mg、0.06mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 三水和物 (300mg、1.20mmol)、酢酸ナトリウム (100mg、1.20mmol)、アセトニトリル (15mL) 及び水 (1.5mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、174aを赤色固体として得た (170mg、44%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661.3

【0451】

(実施例174)

(1R, 11S)-6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-3, 6-ジアザテトラシクロ[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]テトラデカ-2(10), 8-ジエン-7-オン174

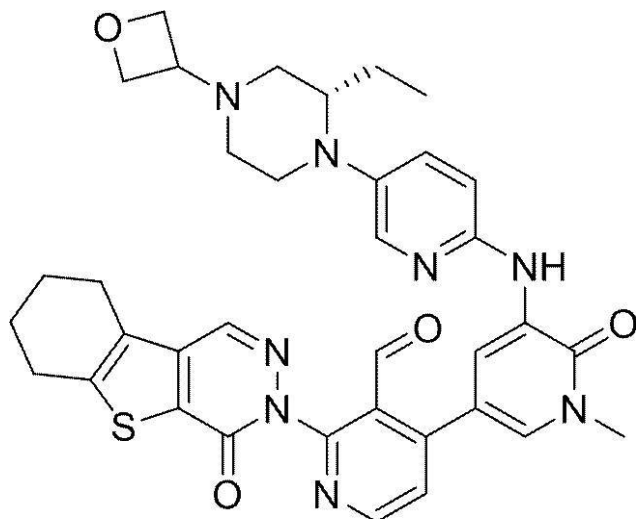
174a (150mg、0.23mmol)、NaBH<sub>4</sub> (34mg、0.90) 及びメタノール (10mL) の混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を水 (30mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×10mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、174 (42mg、28%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 3.5, 11.0 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 5H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.3

2-4.21 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.98 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

# 【0452】

(実施例175a)

4-クロロ-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7.4.0〕トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド175a



## 175a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7.4.0〕トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド124a(150mg、0.43mmol)、3-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン161f(215mg、0.43mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(33mg、0.040mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>三水合物(202mg、0.86mmol)、酢酸ナトリウム(71mg、0.86mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(2mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、175aを黄色固体として得た(108mg、37%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679

# 【0453】

(実施例175)

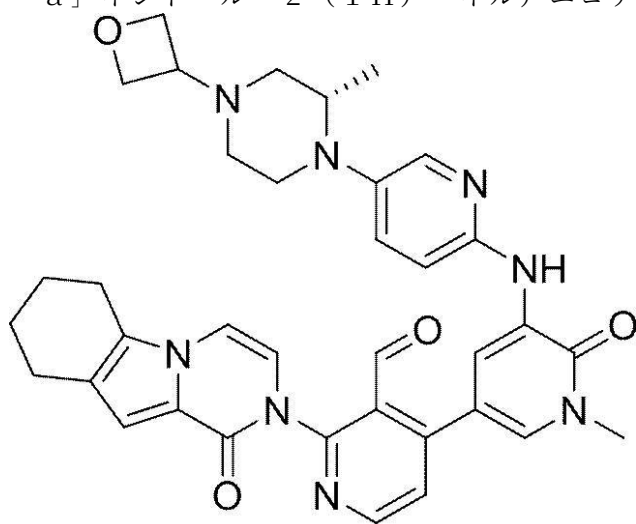
3-{5-[5-( (S)-2-エチル-4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ〔3,4'〕ビピリジニル-2'-イル}-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ〔4,5〕チエノ〔2,3-d〕ピリダジン-4-オン175175a(200mg、0.16mmol)、NaBH<sub>4</sub>(18mg、0.48)及びメタノール(8mL)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。次いで反応混合物を水(10mL)でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、175(55mg、50%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s

, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.79 (t, J = 9.5 Hz, 3H).

# 【0454】

(実施例176a)

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド176a



## 176a

丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド121a(180mg、0.55mmol)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j(397mg、0.82mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(45mg、0.06mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>三水和物(286mg、1.10mmol)、酢酸ナトリウム(90mg、1.10mmol)、アセトニトリル(15mL)及び水(1.5mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、176aを赤色固体として得た(228mg、64%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647.3

# 【0455】

(実施例176)

(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン176

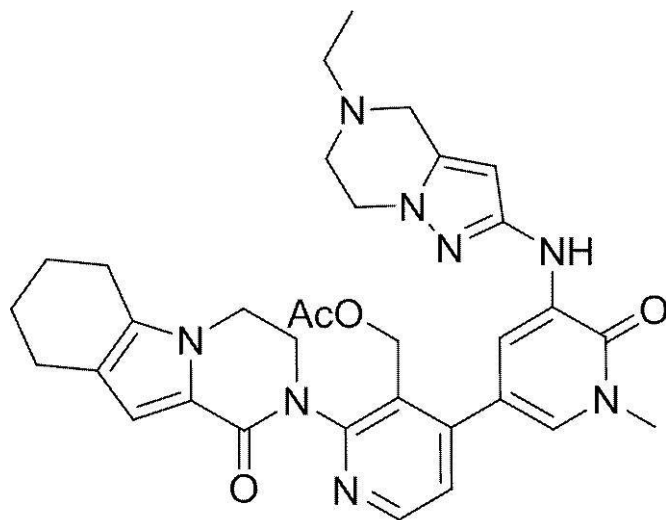
176a(200mg、0.31mmol)、NaBH<sub>4</sub>(47mg、1.20)及びメタノール(10mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を水(10mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(2×10mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLC

で精製して、176 (42 mg、28%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  649.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 3H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 0.94 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

# 【0456】

(実施例177a)

(4-(5-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート177a



**177a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン208c (300 mg、0.85 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i (1.21 g、3.16 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (35 mg、0.043 mmol)、 $K_3PO_4$  (361 mg、1.70 mmol)、酢酸ナトリウム (140 mg、1.70 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を排気し、 $N_2$  で再充填した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、177a (365 mg、60%) を茶褐色油状物として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  611

# 【0457】

(実施例177)

2-(4-(5-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン177

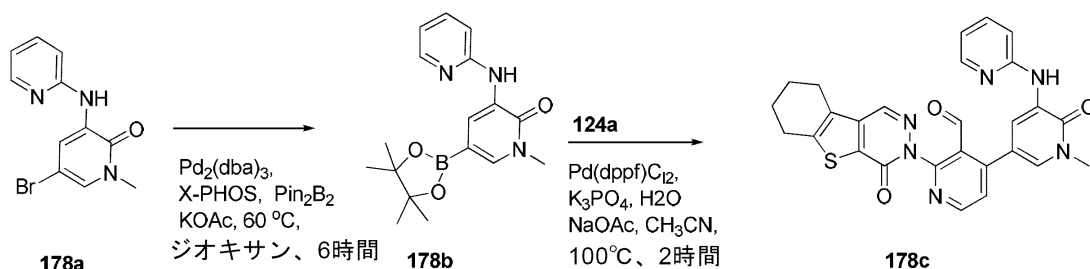
177a (300 mg、0.49 mmol) のプロパン-2-オール (4 mL)、テト

ラヒドロフラン（4 mL）及び水（1 mL）中溶液に、水酸化リチウム（35 mg、1.47 mmol）を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。これを蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、177（79 mg、28%）を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  569.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 4H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.91 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 6H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

## 【0458】

（実施例178a）

5-ブロモ-1-メチル-3-（ピリジン-2-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン178a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（60 mL）、5-ブロモ-2-ニトロピリジン（8.0 g、31.8 mmol）、ピリジン-2-アミン（1.0 g、10.6 mmol）及び炭酸セシウム（7.0 g、21.2 mmol）を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス（616 mg、1.0 mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（973 mg、1.0 mmol）を加えた。反応混合物を吸引／アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、100°Cで12時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を30：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラム上で精製して、178a（1.5 g、51%）を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+$  280

## 【0459】

（実施例178b）

1-メチル-3-（ピリジン-2-イルアミノ）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン178b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、178a（1.06 g、3.8 mmol）、 $Pin_2B_2$ （4.8 g、19.0 mmol）、 $Pd_2(dba)_3$ （348 mg、0.38 mmol）、X-Phos（350 mg、0.76 mmol）、酢酸カリウム（1.12 g、11.40 mmol）及びジオキサン（30 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を60°Cで6時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を3：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、178bを黄色固体として得た（1.2 g、96%）。MS-ESI:  $[M+H]^+$  328.2

## 【0460】

（実施例178c）

4-〔1-メチル-6-オキソ-5-〔（ピリジン-2-イル）アミノ〕ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル} - 2 - {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 178c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、178b (131mg、0.40mmol)、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (138mg、0.40mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33mg、0.040mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170mg、0.80mmol)、酢酸ナトリウム (66mg、0.80mmol)、水 (6滴)、及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、178cを黄色固体として得た (180mg、88%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 511.2

#### 【0461】

(実施例178)

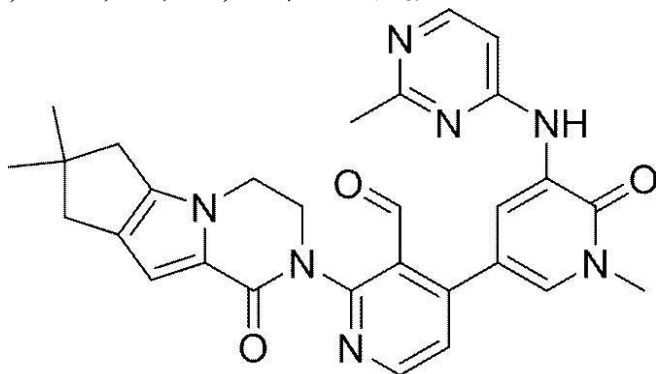
3-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリダジンを4-オン 178

178c (179mg、0.35mmol) のメタノール (6mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (39mg、1.05mmol) を0℃で加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水 (1.0mL) でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、178 (100mg、56%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 513.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H).

#### 【0462】

(実施例179a)

4-(1-メチル-5-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル) ニコチンアルデヒド 179a



### 179a

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、1-メチル-3-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 213b (510mg、1.5mmol)、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシク



ロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108a (343 mg, 1.0 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2.0 mmol)、酢酸ナトリウム (272 mg, 2.0 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (40 mg, 0.044 mmol)、アセトニトリル (20 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に 30 分間吹き込んだ後、これを N<sub>2</sub> 保護下 100 °C で 2 時間加熱した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (30 mL) 及び水 (30 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1 ~ 30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、179a (300 mg, 57%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 524

#### 【0463】

(実施例 179)

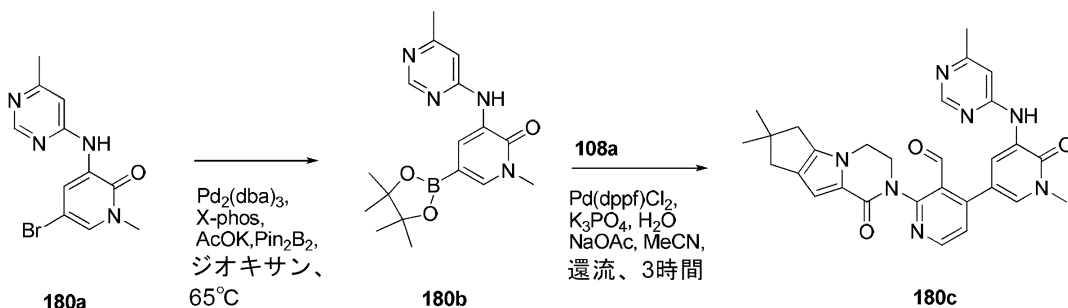
2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン 179

179a (262 mg, 0.50 mmol) のメタノール/ジクロロメタン (10/1 0 mL) 中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1.5 mmol) を室温に加えた。反応物を 1 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水 (5 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) で希釈した。水相を分離し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取 HPLC により精製して、179 (180 mg, 69%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0464】

(実施例 180a)

5-ブromo-1-メチル-3-(6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-2 (1H)-オン 180a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、6-メチルピリミジン-4-アミン (800 mg, 2.6 mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (694 mg, 2.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (238 mg, 0.26 mmol)、キサントホス (300 mg, 0.52 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.7 g, 5.2 mmol) 及び 1,4-

ジオキサン（30 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、180aを黄色固体として得た（800 mg、36%）。MS-E SI:  $[M+H]^+ 295.1$

#### 【0465】

（実施例180b）

1-メチル-3-（6-メチルピリミジン-4-イルアミノ）-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン 180b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、180a（1.0 g、3.4 mmol）、 $Pin_2B_2$ （4.3 g、17 mmol）、 $Pd_2(dba)_3$ （312 mg、0.34 mmol）、X-phos（324 mg、0.68 mmol）、酢酸カリウム（666 mg、6.8 mmol）及びジオキサン（40 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で14時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を3：1石油エーテル／酢酸エチル（80 mL）で洗浄して、180bを黄色固体として得た（600 mg、50%）。MS-E SI:  $[M+H]^+ 343.2$ 。

#### 【0466】

（実施例180c）

2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）,7-ジエン-10-イル〕-4-〔1-メチル-5-〔（6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド 180c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、180b（239 mg、0.70 mmol）、4-クロロ-2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）,7-ジエン-10-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド 108a（239 mg、0.70 mmol）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （57 mg、0.070 mmol）、酢酸ナトリウム（115 mg、1.4 mmol）、 $K_3PO_4$ （320 mg、1.4 mmol）、水（5 mL）及びアセトニトリル（15 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。この後、反応物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を40：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、180cを黄色固体として得た（170 mg、47%）。MS-E SI:  $[M+H]^+ 524.2$ 。

#### 【0467】

（実施例180）

2-〔3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-（6-メチルピリミジン-4-イルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-〔3,4'〕ビピリジニル-2'-イル〕-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ〔4,5〕ピロロ〔1,2-a〕ピラジン-1-オン 180

0℃で水（1 mL）を含む180cの溶液に。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、180（47 mg、32%）を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 526.2$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.13 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0468】

（実施例181a）

10

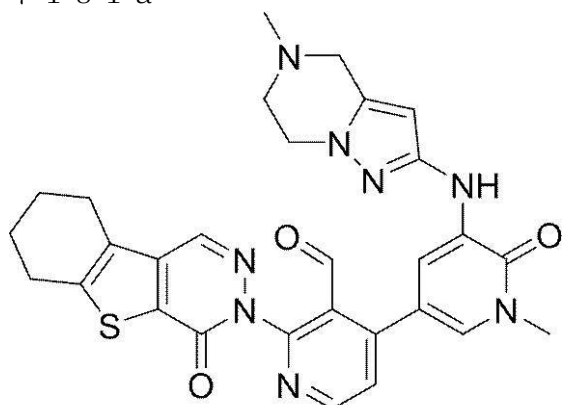
20

30

40

50

4- [1-メチル-5- ( {5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] -2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 181a



10

### 181a

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (210mg、0.60mmol)、1-メチル-3- (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 135a (346mg、0.90mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30mg、0.030mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (270mg、1.2mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (180mg、1.2mmol)、水 (6滴)、及びアセトニトリル (40mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、181a (300mg、88%) を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569.3。

20

30

### 【0469】

(実施例181)

3- [3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-5- (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロ- [3, 4'] ビピリジニル-2'-イル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4-オン 181

181a (300mg、0.50mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (60mg、1.5mmol) のメタノール (20mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、181 (100mg、35%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.32 (bs, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 4H).

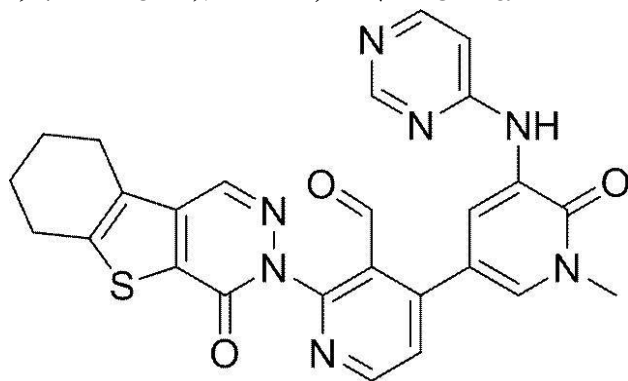
40

### 【0470】

(実施例182a)

50

4- {1-メチル-6-オキソ-5- [(ピリミジン-4-イル) アミノ] -1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 182a



10

### 182a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (345 mg、1.0 mmol)、1-メチル-3- (ピリミジン-4-イルアミノ) -5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 143a (328 mg、1.0 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (82 mg、0.10 mmol)、酢酸ナトリウム (162 mg、2.0 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg、2.0 mmol) 及びアセトニトリル/水 (20/1 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、182aを黄色固体として得た (156 mg、30%)。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 512.1。

20

30

【0471】

(実施例182)

3- [3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5- (ピリミジン-4-イルアミノ) -1, 6-ジヒドロ [3, 4'] ビピリジニル-2'-イル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリダジン-4-オン 182

182a (140 mg、0.27 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (31 mg、0.82 mmol) を加えた。反応混合物を20分間攪拌し、水 (1 mL) でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、得られた残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、182を白色固体として得た (60 mg、43%)。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 514.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.99-2.98 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 4H)。

40

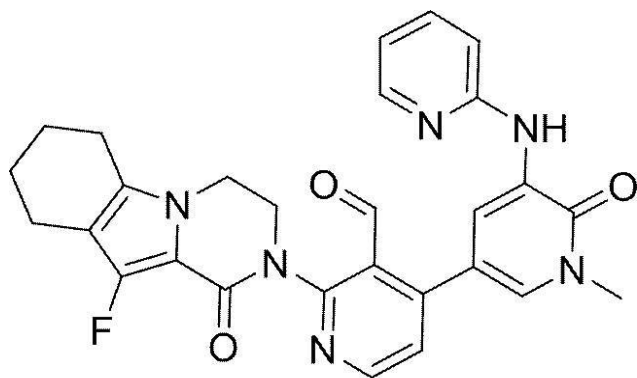
【0472】

(実施例183a)

2- (10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H) -イル) -4- (1-メチル-6-オキソ-5- (

50

ピリジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド 183a



10

### 183a

還流冷却器を装着した100mLのフラスコに、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c(297mg、0.57mmol)、1-メチル-3-(ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン178b(186mg、0.57mmol)、酢酸ナトリウム(90mg、1.1mmol)、 $K_3PO_4$ (234mg、1.1mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (50mg、0.057mmol)、アセトニトリル(25mL)及び水(1mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを窒素雰囲気下100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を20:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、183a(178mg、61%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  513.3。

20

【0473】

(実施例183)

30

10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン183

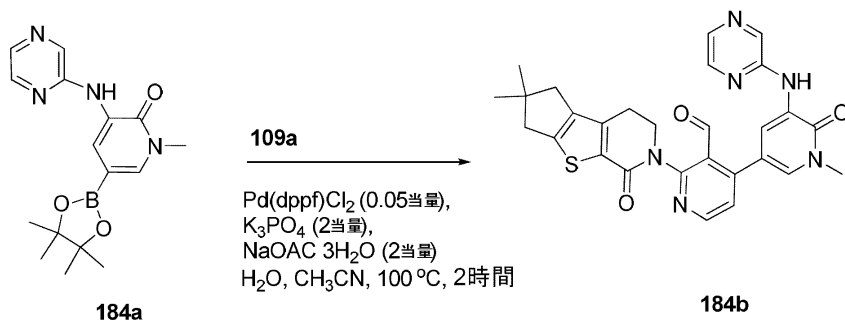
183a(160mg、0.31mmol)及び $NaBH_4$ (59mg、1.55mmol)のメタノール(20mL)中混合物を、20℃で2時間攪拌した。次いで反応物を水でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、183(42mg、26%)を灰白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  515.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 4.95 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H).

40

【0474】

(実施例184a)

1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン184a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン162a (600 mg、2.1 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (2540 mg、10 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (100 mg、0.11 mmol)、X-phos (100 mg、0.25 mmol)、酢酸カリウム (600 mg、6.1 mmol) 及びジオキサン (30 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65 °Cで15時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルにより洗浄して、184aを黄色固体として得た (700 mg、90%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 329.4

#### 【0475】

(実施例184b)

2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-6-オキソ-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド184b

還流冷却器を装着した25 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド109a (100 mg、0.30 mmol)、184a (170 mg、0.60 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg、0.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (130 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (85 mg、0.60 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (6 滴) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100 °Cで2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、184b (80 mg、54%)を黄茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 527.2。

#### 【0476】

(実施例184)

6-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-2,2-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H,4H-8-チア-6-アザシクロペンタ[4a]インデン-7-オン184

184b (80 mg、0.15 mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (18 mg、0.45 mmol) のメタノール (5 mL) 中混合物を、30 °Cで2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、184 (24 mg、35%)を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 529.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.32 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.6

【 0 4 7 7 】

5-ブromo-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-1-メチルピ  
ラジン-2(1H)-オン185a



20

【 0 4 7 8 】

6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イルボロン酸 185b

30

【 0 4 7 9 】

2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4-(6-{イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルアミノ} -4-メチル-5-オキソピラジン-2-イル) ピリジン-3-カルバルデヒド 185 c

50

イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108a (192 mg、0.56 mmol)、酢酸カリウム (220 mg、2.24 mmol)、アセトニトリル (20 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。窒素を懸濁液に 30 分間吹き込んだ後、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) (49 mg、0.054 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しに供し、80 °C で 3 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール (40 : 1 ~ 10 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、185c (90 mg、29%) を薄黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 549 [0480]

10

(実施例 185)

2-{3-ヒドロキシメチル-4-[6-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-7, 7-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-2H, 6H-シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-オン 185

185c (80 mg、0.146 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (34 mg、0.90 mmol) を室温で加えた。反応物を 1 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完結していることを示した。反応混合物を水 (3 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、185 (49 mg、61%) を薄黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 551. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.519-4.481 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 3H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

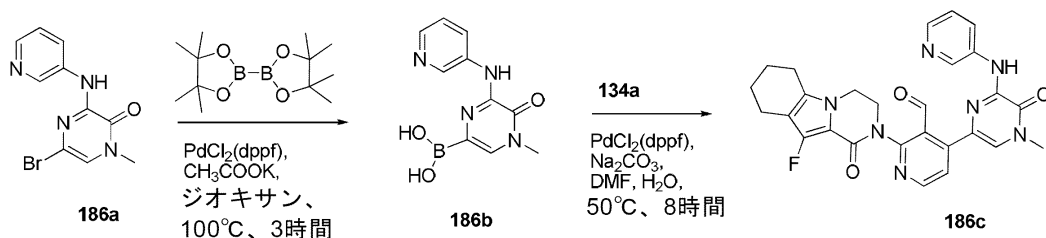
20

【0481】

(実施例 186a)

5-ブromo-1-メチル-3-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン 186a

30



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、ピリジン-3-アミン (940 mg、10 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン (5.4 g、20 mmol)、i-プロパノール (50 mL) 及びジ-*i*-プロピルエチルアミン (10 mL) を仕込んだ。混合物を 5 時間加熱還流した。反応が完結した後、これを室温に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を 30 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、186a (1.4 g、50%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 281.6。

40

【0482】

(実施例 186b)

4-メチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イルボロン酸 186b

50



還流冷却器を装着した250 mLの丸底フラスコに、186a (800 mg、2.86 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (2.18 g、8.57 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (204 mg、0.28 mmol)、酢酸カリウム (560 mg、5.71 mmol) 及びジオキサン (60 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを窒素下100℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させた。残留物固体を石油エーテル (2×30 mL) で洗浄して、186b (406 mg、58%) を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 247.3。

#### 【0483】

(実施例186c)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(4-メチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-4, 5-ジヒドロピラジニン-2-イル)ニコチンアルデヒド186c

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、186b (127 mg、0.52 mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c (180 mg、0.52 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg、1.04 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (38 mg、0.052 mmol)、DMF (12 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを窒素下50℃で8時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を30:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、186c (132 mg、49%) を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 514.3。

#### 【0484】

(実施例186)

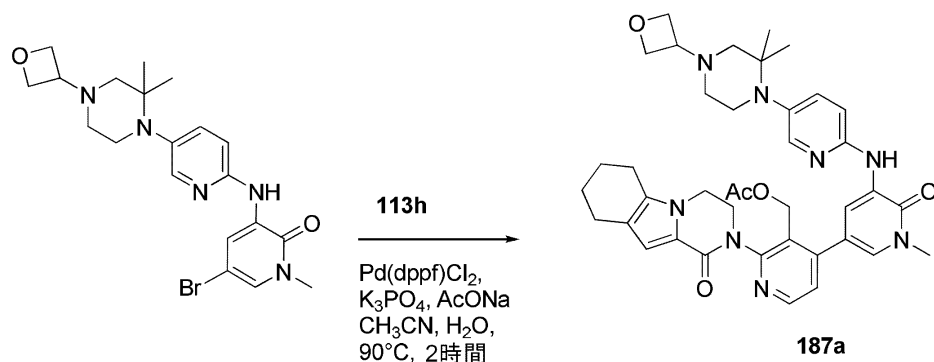
10-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メチル-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルアミノ)-4, 5-ジヒドロピラジニン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン186

186c (118 mg、0.23 mmol) のメタノール (15 mL) 中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (27 mg、0.70 mmol) を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、186 (33 mg、28%) を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 516.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

#### 【0485】

(実施例187a)

(4-(5-(5-(2, 2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート187a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(5-(2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン190e(200 mg、1.0当量、0.45 mmol)、(2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート113i(345 mg、2当量、0.90 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(36 mg、0.1当量、0.045 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(191 mg、2当量、0.90 mmol)、酢酸ナトリウム(74 mg、2.0当量、0.90 mmol)、アセトニトリル(15 mL)及び水(0.1 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフ

ラッシュを3回繰り返した後、混合物を90°Cで2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50:1ジクロロメタン/エタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、187a(100 mg、31%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 707.4。

20

## 【0486】

## (実施例187)

2-(4-(5-(5-(2,2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン187

30

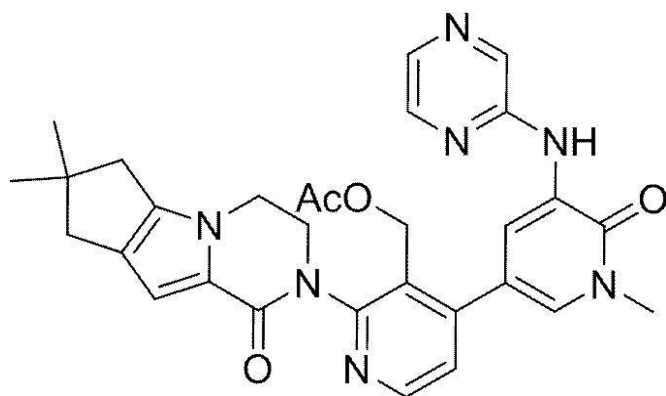
磁気攪拌機を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、187a(100 mg、1当量、0.14 mmol)、水酸化リチウム(54 mg、10当量、1.4 mmol)、i-プロパノール(3 mL)、THF(3 mL)及び水(2 mL)を仕込んだ。混合物を30°Cで1時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、187を白色固体として得た(43 mg、46%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.48(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.35(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.98(brs, 1H), 4.54(t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46-4.38(m, 4H), 4.25-3.85(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.38-3.35(m, 1H), 3.03-2.54(m, 4H), 2.47(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32-2.12(m, 4H), 1.79-1.67(m, 4H), 0.97(s, 6H)。

40

## 【0487】

## (実施例188a)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-6-オキソ-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート188a

**188a**

還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン162a(210 mg、0.70 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(560 mg、1.4 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(70 mg、0.035 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(320 mg、1.4 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物(210 mg、1.4 mmol)、アセトニトリル(10 mL)及び水(6滴)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、188a(150 mg、40%)を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554.2。

**【0488】**

(実施例188)

2-[3'-ヒドロキシメチル-1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1,6-ジヒドロ-[3,4']ビピリジニル-2'-イル]-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロ-2H,6H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-オン188

188a(150 mg、0.27 mmol)及び水酸化リチウム(103 mg、2.7 mmol)のi-プロパノール/THF(5:3、8 mL)及び水(2 mL)中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、188(40 mg、35%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.73(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.15-8.13(m, 重複, 2H), 8.02-8.00(m, 2H), 7.38(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.68-4.51(m, 2H), 4.33-4.29(m, 1H), 4.18(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91-3.86(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.60-2.58(m, 2H), 2.53(s, 2H), 1.28(s, 6H)。

**【0489】**

(実施例189a)

tert-ブチル4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート189a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した500 mLの一口丸底フラスコに、DMSO(250 mL)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(15.8 g、85.0 mmol)、2-クロロピラジン(9.7 g、85.0 mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(55.3 g、170 mmol)を仕込んだ。混合物を60℃で3日間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を5

10

20

30

40

50

：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、189a (13.3g、60%)を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 265.3$

**【0490】**

(実施例189b)

tert-ブチル4-(5-ブロモピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート189b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した500mLの一口丸底フラスコに、アセトニトリル(150mL)、189a(3.0g、8.8mmol)及びN-ブロモスクシンイミド(1.56g、8.8mmol)を仕込んだ。混合物を室温で終夜攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、得られた残留物を10:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、189bを黄色固体として得た(2.85g、73.4%)。MS:  $[M+H]^+ 343.3$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $(CD_3)_2CO$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.42-3.40 (m, 4H), 1.33 (s, 9H).

**【0491】**

(実施例189c)

tert-ブチル4-(5-(ジフェニルメチレンアミノ)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート189c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、189b(3.3g、9.6mmol)、ジフェニルメタンイミン(1.74g、9.6mmol)、二酢酸パラジウム(440mg、0.48mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(598mg、0.96mmol)、 $Cs_2CO_3$ (6.2g、19.2mmol)及び1,4-ジオキサン(80mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を115℃で64時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を5:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、189cを黄色固体として得た(3.2g、75%)。MS:  $[M+H]^+ 444.2$ .

**【0492】**

(実施例189d)

tert-ブチル4-(5-アミノピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート189d

189c(2.5g、5.6mmol)のメタノール(25mL)中溶液に、酢酸ナトリウム(0.56g、6.8mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(0.7g、10mmol)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を15:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、189d(1.3g、71%)を得た。MS:  $[M+H]^+ 280.3$ .

**【0493】**

(実施例189e)

tert-ブチル4-(5-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート189e

189d(1.1g、3.94mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.1g、3.94mmol)、二酢酸パラジウム(45mg、0.20mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(245mg、0.39mmol)及び $Cs_2CO_3$ (2.6g、7.9mmol)の1,4-ジオキサン(150mL)中混合物を、120℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、189e(900mg、54%)を得た。MS:  $[M+H]^+ 465.1$ .

## 【0494】

(実施例189f)

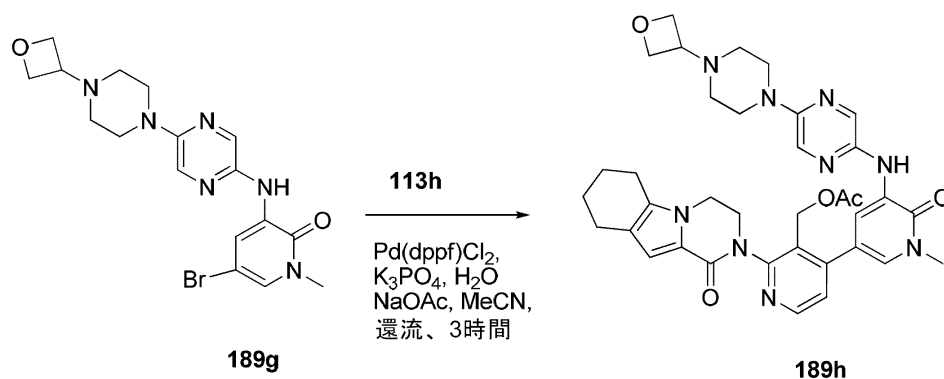
5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン189f

189e(1.0g、2.2mmol)及び4.0M HCl/ジオキサン(60mL)の混合物を、室温で5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の189fを黄色固体として得(760mg、98%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+$  395.1。

## 【0495】

(実施例189g)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン189g



189f(740mg、2.0mmol)、オキセタン-3-オン(288mg、4.0mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN(315mg、5.0mmol)及び塩化亜鉛(680mg、5.0mmol)のメタノール(60mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。次いでこれを水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮して、粗製の189gを黄色固体として得(660mg、78%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+$  423.1。

## 【0496】

(実施例189h)

(4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート189h

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、189g(180mg、0.43mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(165mg、0.43mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(35mg、0.043mmol)、酢酸ナトリウム(71mg、0.86mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(194mg、0.86mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。この後、反応物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、189hを黄色固体として得た(100mg、34%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  680.3。

## 【0497】

(実施例189)

2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-

10

20

30

40

50

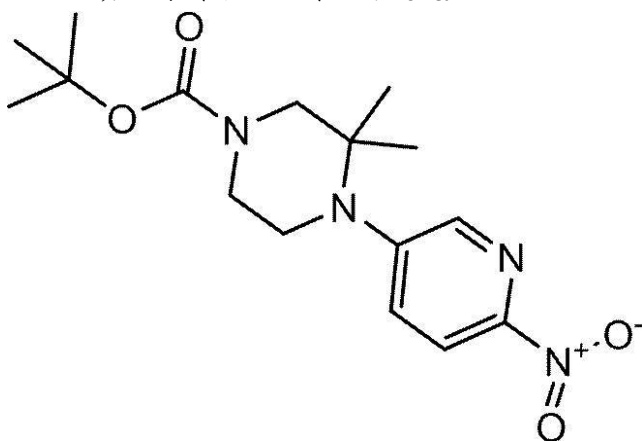
3-イル) ピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) -3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H) -オン 189

189 h (90 mg, 0.13 mmol) の i-プロパノール/THF (1:1, 5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中溶液に、室温で水酸化リチウム (126 mg, 2.9 mmol) を加えた。反応混合物を 35 °C で 0.5 時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取 HPLC で精製して、189 (60 mg, 71%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  638.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.72-4.50 (m, 6H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 5H), 2.61-2.43 (m, 8H), 1.92-1.78 (m, 4H).

#### 【0498】

(実施例 190a)

tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 190a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、5-ブロモ-2-ニトロピリジン (5.6 g, 28.0 mmol)、tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-ピペラジン-1-カルボキシレート (3.0 g, 14.0 mmol)、炭酸セシウム (9.1 g, 28 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (50 mL) を仕込んだ。窒素を得られた溶液に 30 分間吹き込んだ後、Binap (870 mg, 1.4 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (0) (1.2 g, 1.4 mmol) を加えた。反応混合物を吸引/アルゴンフラッシュの 3 回繰り返して供し、120 °C で 24 時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過し、濾液を酢酸エチル (200 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 5:1 石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、190a (1.27 g, 27%) を得た。LCMS:  $[M+H]^+$  337.2.

#### 【0499】

(実施例 190b)

tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル) -3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート 190b

50 mL の丸底フラスコを窒素でパージし、tert-ブチル 3, 3-ジメチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 190a (1100 mg, 3.2 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (10% 含水, 110 mg) 及び

メタノール（20 mL）を仕込んだ。次いでこれを排気し、水素ガスを仕込み、室温で5時間攪拌した。水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒を珪藻土濾過剤（セライト（登録商標）、Imerys Minerals California, Inc.）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、190b（950 mg、94%）を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 307.3$

#### 【0500】

（実施例190c）

tert-ブチル4-（6-（5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）-3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート190c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、tert-ブチル4-（6-アミノピリジン-3-イル）-3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート190b（950 mg、3.1 mmol）、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（1240 mg、4.6 mmol）、1,4-ジオキサン（30 mL）及び炭酸セシウム（2015 mg、6.2 mmol）を仕込んだ。窒素を得られた溶液に5分間吹き込んだ後、キサントホス（179 mg、0.31 mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（283 mg、0.31 mmol）を加えた。反応混合物を吸引／アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、10時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル（50 mL）と水（10 mL）との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を4:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、190c（1.21 g、79%）を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 492.1$ 。

#### 【0501】

（実施例190d）

5-ブロモ-3-（5-（2,2-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン190d

tert-ブチル4-（6-（5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）-3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート190c（1.19 g、1.9 mmol）のジクロロメタン（20 mL）中溶液に、ジエチルエーテル中3M HCl（15 mL）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、190d（900 mg、95%）を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 392.1$ 。

#### 【0502】

（実施例190e）

5-ブロモ-3-（5-（2,2-ジメチル-4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン190e

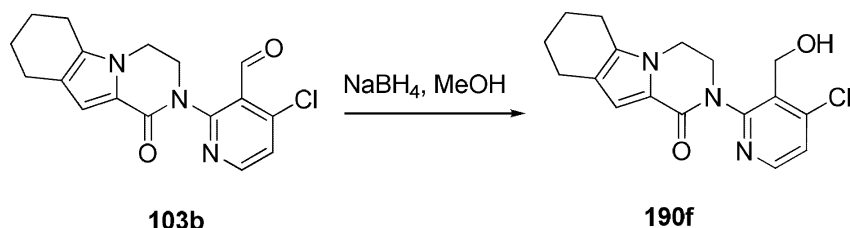
5-ブロモ-3-（5-（2,2-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）-1-メチル-ピリジン-2（1H）-オン190d（900 mg、2.3 mmol）、オキセタン-3-オン（497 mg、6.9 mmol）、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ （435 mg、6.9 mmol）及び塩化亜鉛（311 mg、2.3 mmol）のメタノール（30 mL）中混合物を、50℃で4時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。水（10 mL）を残留物に加え、混合物をクロロホルム（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を50:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、190e（800 mg、78%）を得た。LCMS:  $[M+H]^+ 448.1$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.14 (m,

3H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.06 (s, 6H).

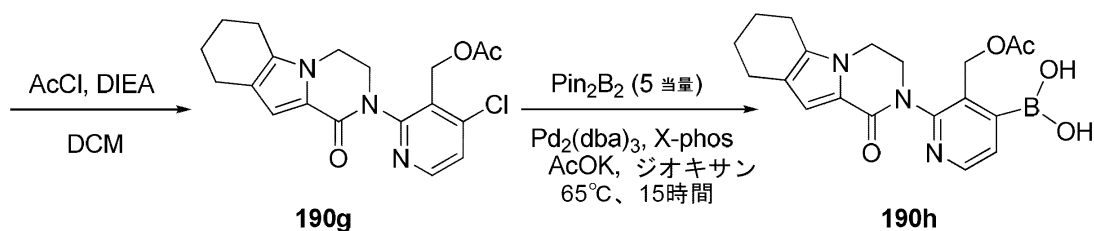
【0503】

(実施例190f)

2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン190f



10



20

4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ-[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド103b(1.0g、3.0mmol)のメタノール(30mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(380mg、9.0mmol)を10℃で加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水(10mL)でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン(50mL)に溶解した。混合物を水(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させて、190fを黄色固体として得た(900mg、90%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 332。

【0504】

(実施例190g)

(4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート190g

2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン190f(900mg、2.7mmol)及びトリエチルアミン(900mg、9.0mmol)のジクロロメタン(25mL)中混合物に、室温で攪拌しながら塩化アセチル(600mg、6.0mmol)を滴下添加した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、190gを白色固体として得た(950mg、94%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 374。

40

【0505】

(実施例190h)

(4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート190h

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、(4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート190g(95

50



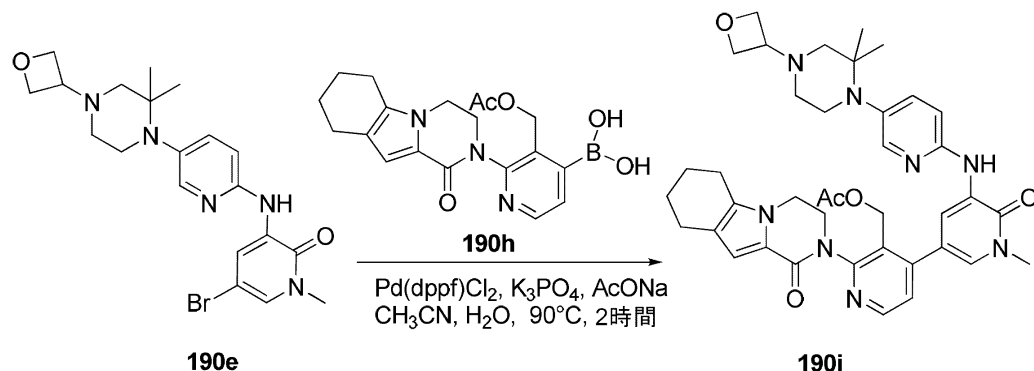
0 mg、2.5 mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-  
 オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.6 g、2.0 当量  
 、5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (230 mg、0.1 当量、0.25 mmol)、  
 X-phos (232 mg、0.2 当量、0.50 mmol)、酢酸カリウム (735 m  
 g、3 当量、7.5 mmol) 及びジオキサン (20 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴン  
 フラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で15時間加熱した。次いでこれを室温  
 に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を3：1石油エーテル／酢  
 酸エチルで洗浄して、190 hを黄色固体として得た (950 mg、87%)。MS-E  
 SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 383$ 。

# 【0506】

10

(実施例190i)

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



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-  
 -(5-(2, 2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピ  
 リジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン190 e (200 m  
 g、1.0 当量、0.45 mmol)、(2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-  
 ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(4, 4,  
 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)  
 )メチルアセテート190 h (345 mg、2 当量、0.90 mmol)、 $\text{PdCl}_2$  (  
 dppf) (36 mg、0.1 当量、0.045 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (191 mg、  
 2 当量、0.90 mmol)、酢酸ナトリウム (74 mg、2.0 当量、0.90 mmol)  
 、アセトニトリル (15 mL) 及び水 (0.1 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフ  
 ラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷  
 却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50：1ジクロロメタン／エ  
 タノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、190 i (1  
 00 mg、31%)を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 707.4$ 。

30

40

# 【0507】

(実施例190)

2-[4-[5-[5-[2, 2-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-  
 3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピ  
 ラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン190

磁気攪拌機を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、(4-(5-(5-(2, 2-  
 ジメチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルア  
 ミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-  
 50

オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 190 i (100 mg、1 当量、0.14 mmol)、水酸化リチウム (54 mg、10 当量、1.4 mmol)、i-プロパノール (3 mL)、THF (3 mL) 及び水 (2 mL) を仕込んだ。混合物を 30 °C で 1 時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、190 を白色固体として得た (43 mg、46%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  665.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.54 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.46-4.38 (m, 4H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.03-2.54 (m, 4H), 2.47 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.32-2.12 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 4H), 0.97 (s, 6H)

## 【0508】

(実施例 191a)

N-tert-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド 191a

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (500 g、2.75 mol、1.0 当量) 及び塩化チオニル (655 g、5.5 mol、2.0 当量) の混合物を、還流状態下 3 時間加熱した。減圧下に蒸留することにより、過剰の塩化チオニルを除去した。残留物をジクロロメタン (1.0 L) 中に溶解し、混合物の温度を 10 °C 未満に維持するよう攪拌しながら、tert-ブチルアミン (402 g、5.5 mol、2.0 当量) のジクロロメタン (500 mL) 中溶液を加えた。得られた溶液を 25 °C で 16 時間攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下に除去した。残留物を氷浴中で冷却し、2 M KOH 溶液を攪拌しながらゆっくり導入して、pH を 11 に調節した。懸濁液を濾過し、固体を採取し、水で 3 回洗浄し、真空乾固して、191a を白色固体として得た (580 g、80%、2 ステップで)。MS:  $[M+H]^+$  238.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.02 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.65 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 2.47 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

## 【0509】

(実施例 191c)

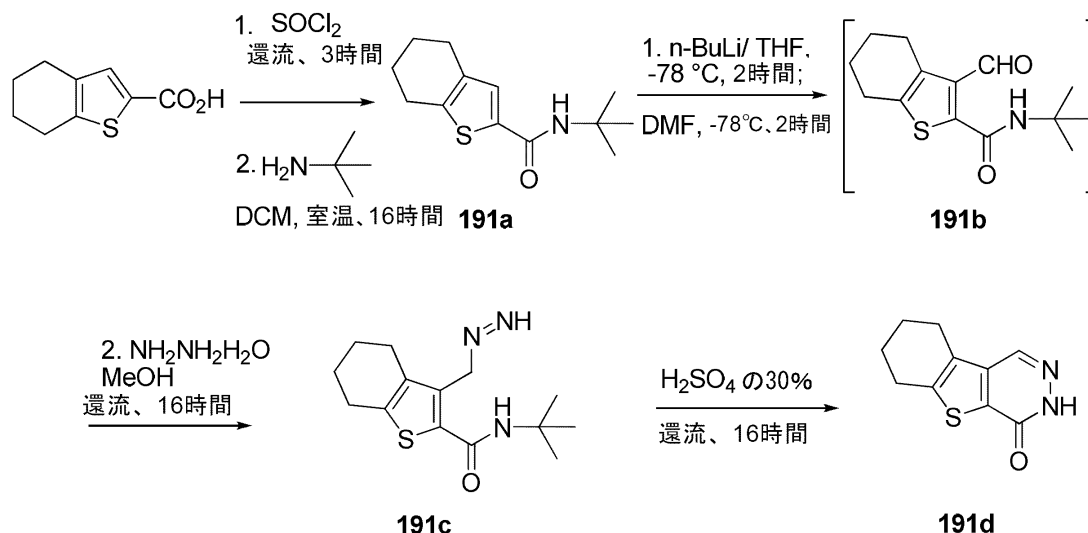
N-tert-ブチル-3-(ジアゼニルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド 191c

191a (100 g、0.42 mol、1.0 当量) の THF (500 mL) 中溶液を、アルゴン保護下 -78 °C で n-ブチルリチウム (672 mL、THF 中 2.5 M、1.68 mol、4.0 当量) にゆっくり加えた。混合物を 2 時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド (306 g、4.2 mol、10.0 当量) を、温度を -78 °C で維持しながら混合物に加えた。更に 2.0 時間後、反応混合物を -78 °C でメタノール (500 mL) を加えることによりクエンチした。これを室温で 0.50 時間攪拌して、191b をインサイチュで得た。次いで 80% ヒドラジン水和物水溶液 (131 g、2.1 mol) を加え、混合物を 65 °C で終夜還流した。有機溶媒を減圧下に除去した。残留物を濾過し、得られた黄色固体を水で洗浄した。固体を真空乾固して 191c を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+$  280.

## 【0510】

(実施例 191d)

8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,7</sup>] トリデカー (9), 2 (7), 3-トリエン-6-オン 191d



10

N-tert-ブチル-3-(ジアゼニルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド **191c** (40 g、144 mmol) の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30% 水溶液、3 L) 中混合物を、105 °C で 24 時間還流した。次いでこれを濾過し、濾液をジクロロメタン (3 × 1 L) で抽出した。合わせた抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下に蒸発させた。残留物を 100 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、**191d** を白色固体として得た (9.0 g、31%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  207.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 4H).

20

## 【0511】

(実施例 191e)

(3S)-tert-ブチル 3-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート **191e**

化合物 101g に記載した手順に従い、(3S)-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10.0 g、50 mmol) 及び 5-ブロモ-2-ニトロピリジン (10.5 g、50 mmol) を出発物として、**191e** を黄色固体として得た (8.05 g、50%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323

30

## 【0512】

(実施例 191f)

(3S)-tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート **191f**

化合物 101h に記載した手順に従い、(3S)-tert-ブチル 3-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート **191e** (5.8 g、18 mmol) を出発物として、**191f** を茶褐色固体として得た (4.9 g、93%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  293

40

## 【0513】

(実施例 191g)

(3S)-tert-ブチル-4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート **191g**

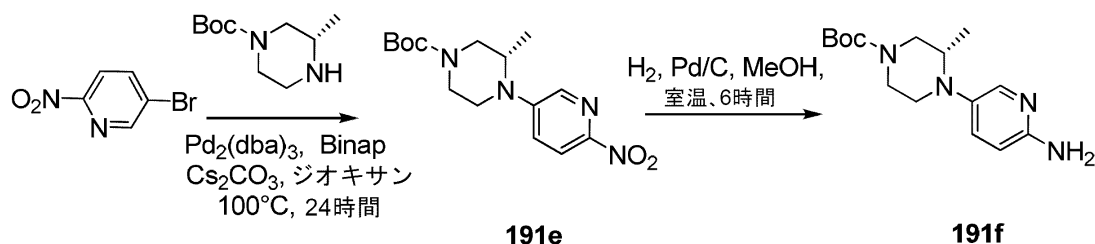
化合物 101i に記載した手順に従い、(3S)-tert-ブチル-3-メチル-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート **191f** (4.0 g、13.7 mmol) 及び 3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (5.5 g、20.6 mmol) を出発物として、**191g** を黄色固体として得た (5.4 g、83%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478

50

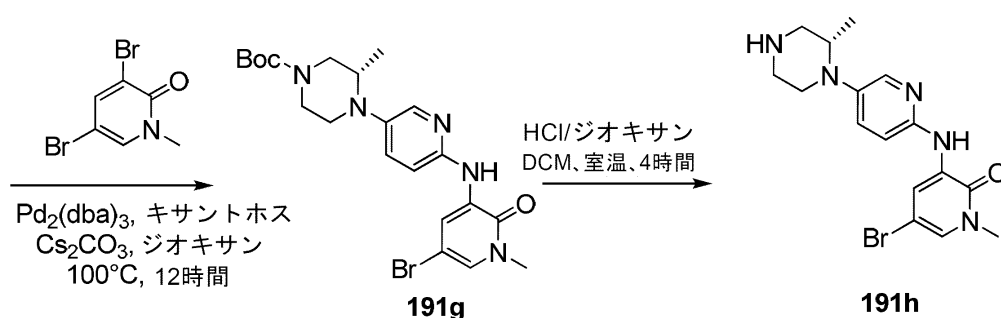
## 【0514】

(実施例191h)

(3S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン191h



10



20

化合物101jに記載した手順に従い、(3S)-tert-ブチル4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピペラジン-1-カルボキシレート191g(3.1g、6.5mmol)を出発物として、191hを黄色固体として得た(2.3g、94%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  378。

## 【0515】

(実施例191i)

(S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン191i

30

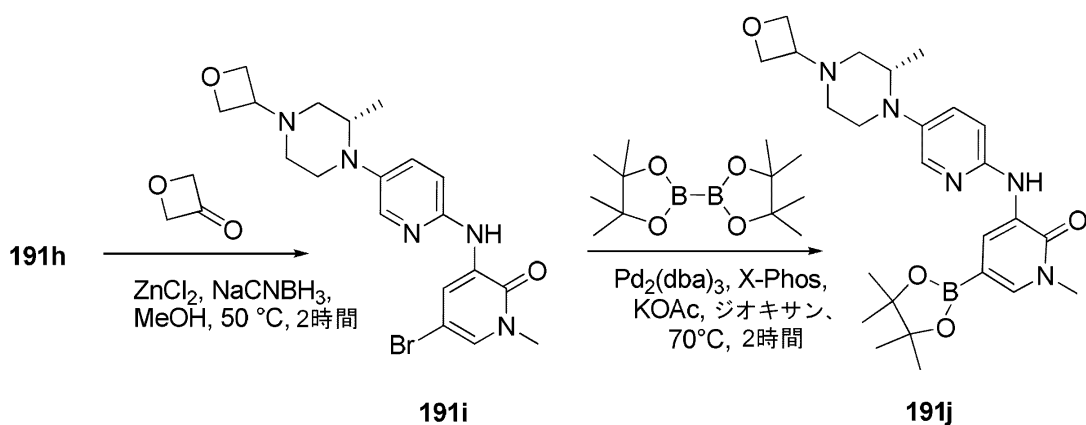
(S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン191h(40.0g、106mmol)、オキセタン-3-オン(11.4g、159mmol)、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (10.0g、159mmol)及び塩化亜鉛(21.3g、159mmol)のメタノール(700mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。混合物を水(100mL)に加え、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、191i(35g、73%)を得た。MS:  $[M+H]^+$  434。

40

## 【0516】

(実施例191j)

(3S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、(S)-tert-ブチル-4-(6-(5-ブromo-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート191i(1.0g、1.0当量、2.3mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>(1.46g、2.50当量、5.75mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(105mg、0.05当量、0.125mmol)、X-Phos(93mg、0.1当量、0.23mmol)、酢酸カリウム(676mg、3.0当量、6.9mmol)及びジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で4時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を3:1石油エーテル/酢酸エチル(80mL)で洗浄して、191jを黄色固体として得た(1.0g、90%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 482。

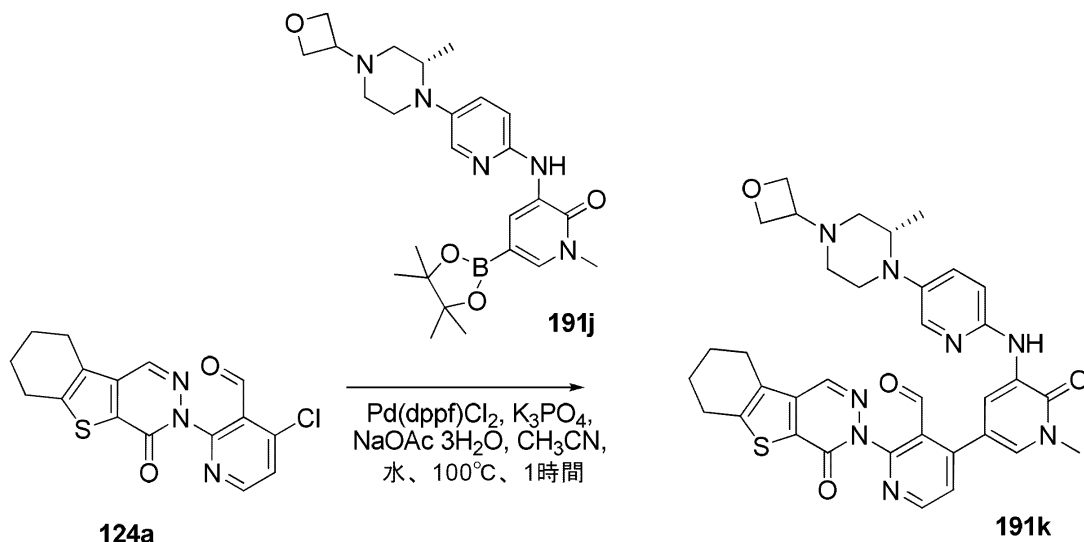
20

## 【0517】

(実施例191k)

4-[1-メチル-5-({5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド191k

30



40

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j(168mg、0.35mmol)、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]

50

] トリデカー 1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (121mg, 0.35mmol)、 $K_3PO_4$  (148mg, 0.70mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) (13mg, 0.0175mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (95mg, 0.70mmol)、水 (6滴)、及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $N_2$ 保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (30mL) 及び水 (30mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1~30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、191k (118mg, 51%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  665

#### 【0518】

(実施例191)

5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル]-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7] トリデカー 1 (9), 2 (7), 3-トリエン-6-オン 191

4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7] -トリデカー 1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 191k (118mg, 0.18mmol) のメタノール/ジクロロメタン (10/10mL) 中溶液に、 $NaBH_4$  (21mg, 0.54mmol) を室温に加えた。反応物を1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (20mL) 中に注ぎ入れ、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLCにより精製して、191 (71mg, 60%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  667. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.99 (m, 1H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 4H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 【0519】

(実施例192a)

メチル 1-ホルミル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 192a

磁気攪拌機を装着した100mLの丸底フラスコを窒素でパージし、無水ジクロロエタン (10mL) 及び無水DMF (0.7mL, 9.0mmol) を仕込んだ。反応混合物を0℃に冷却し、反応温度を0℃と10℃の間に維持しながら、オキシ塩化リン (0.7mL, 7.3mmol) を2分かけて加えた。冷却浴を除去し、反応物を室温で1時間攪拌した。メチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 112a (1.0g, 5.6mmol) のアセトニトリル (10mL) 中溶液を加え、混合物を室温で更に3時間攪拌した。この後、溶媒を減圧下に濃縮し、油状残留物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20mL) に溶解した。水層を酢酸エチル (3×70mL) で抽出した。

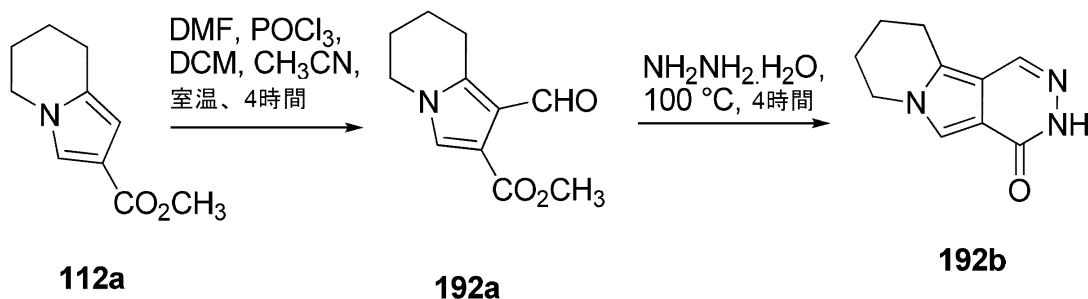
合わせた有機層を水（20 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下に蒸発させた。残留物を1：1酢酸エチル／石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、192aを白色固体として得た（406 mg、33%）。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  208.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.29 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H).

# 【0520】

（実施例192b）

7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-4(3H)-オン192b

10



100 mLの一口丸底フラスコに、ヒドラジニウムヒドロキッド（20 mL）、メチル1-ホルミル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート192a（2.5 g、12.0 mmol）を仕込んだ。反応混合物を100 °Cで4時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過して、192bを黄色固体として得た（1.9 g、83%）。MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  190.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H).

20

# 【0521】

（実施例192c）

4-クロロ-2-(4-オキソ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド192c

30

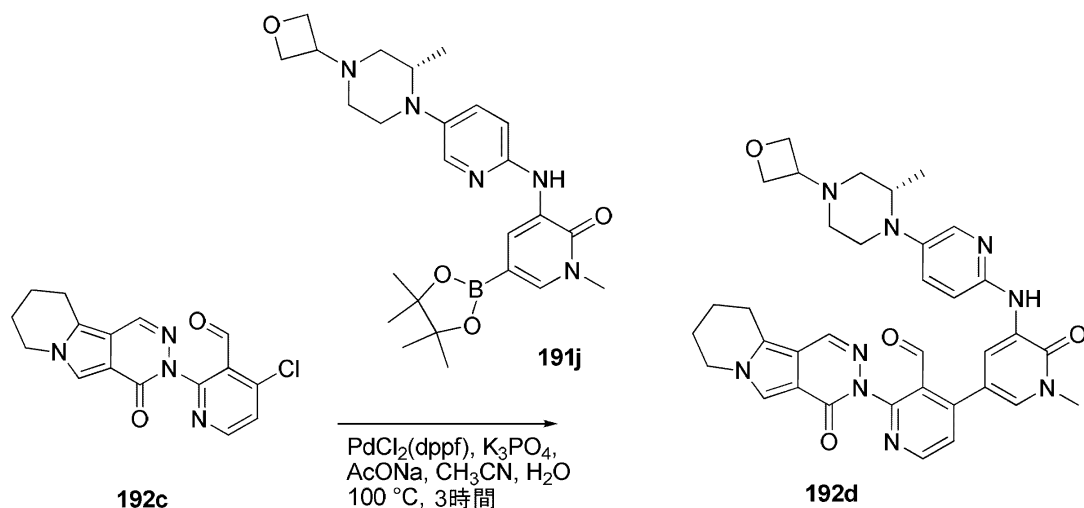
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン（50 mL）、炭酸カリウム（1.5 g、10.6 mmol）、7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-4(3H)-オン192b（1.0 g、5.3 mmol）及び2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド（3.5 g、15.9 mmol）を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、臭化銅（I）（75.0 mg、0.53 mmol）及びサルコシン（47.0 mg、0.53 mmol）を加え、反応混合物を95 °Cで12時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を塩化メチレン（60 mL）と水（40 mL）との間で分配した。水層を分離し、塩化メチレン（3×70 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を10：1酢酸エチル／石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、192cを茶褐色固体として得た（521 mg、30%）。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  329.2.

40

# 【0522】

（実施例192d）

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(4-オキソ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド192d



10

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-(4-オキソ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド192c(196mg、0.60mmol)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j(290mg、0.60mmol)、酢酸ナトリウム(100mg、1.2mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (320mg、1.2mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50mg、0.060mmol)、アセトニトリル(25mL)及び水(1mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $\text{N}_2$ 保護下100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に蒸発させた。残留物を20:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、192d(173mg、44%)を茶褐色固体として得た。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 648.4$ 。

20

## 【0523】

(実施例192)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[2-(S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-4-オン192

30

192d(160mg、0.25mmol)のMeOH(20mL)中溶液に、 $\text{NaBH}_4$ (28mg、0.75mmol)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、192(97mg、60%)を黄色固体として得た。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 650.4$ .  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.65(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.54(d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.86(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.47(d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.25(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.66(s, 1H), 4.57-4.54(m, 2H), 4.48-4.46(m, 1H), 4.43-4.41(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.25-4.21(m, 2H), 3.69-3.66(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.11-3.07(m, 1H), 3.06-3.04(m, 2H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.55-2.53(m, 1H), 2.35-2.29(m, 2H), 2.19-2.17(m, 1H), 2.04-1.96(m, 2H), 1.93-1.85(m, 2H), 0.93(d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

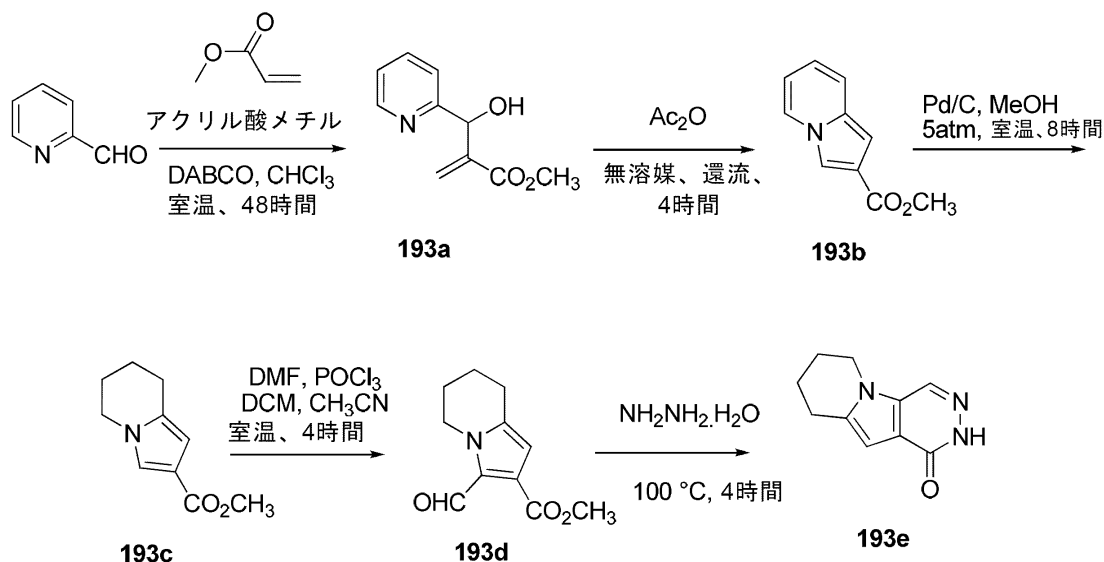
40

## 【0524】

(実施例193a)

メチル2-(ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル)アクリレート193a





250 mL の一口丸底フラスコに、クロロホルム (100 mL)、ピコリンアルデヒド (10.7 g、0.10 mol)、アクリル酸メチル (8.60 g、0.10 mol) 及び 1, 4-ジアザービスクロ [2. 2. 2] オクタン (0.560 g、5.00 mmol) を仕込んだ。反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。この後、反応物を減圧下に濃縮し、残留物を 3 : 1 石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、193a を暗黄色油状物として得た (11.6 g、60%)。MS-EI: (M+H)<sup>+</sup> 194.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.74 (s, 3H).

#### 【0525】

(実施例 193b)

メチルインドリジン-2-カルボキシレート 193b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 250 mL の一口丸底フラスコに、無水酢酸 (80 mL) 及び 193a (6.68 g、34.6 mmol) を仕込んだ。反応混合物を窒素下 4 時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、氷 (100 g) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) との混合物上に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、塩化メチレン (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を 10 : 1 石油エーテル／酢酸エチル (10 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、193b を白色固体として得た (2.1 g、35%)。MS-EI: (M+H)<sup>+</sup> 176.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86-7.84 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

#### 【0526】

(実施例 193c)

メチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 193c

250 mL の丸底フラスコを窒素でパージし、193b (2.0 g、11.4 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、200 mg) 及びメタノール (50 mL) を仕込んだ。これを排気し、水素ガスを仕込み、5 atm の水素下室温で 8 時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、193c を白色固体として得た (1.1 g、81%)。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 180.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H).

## 【0527】

(実施例193d)

メチル3-ホルミル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート193d

磁気攪拌機を装着した100mLの丸底フラスコを窒素でパージし、無水ジクロロエタン(20mL)及び無水DMF(0.70mL、9.0mmol)を仕込んだ。反応温度を0℃と10℃の間に維持しながら、混合物に0℃でオキシ塩化リン(0.70mL、7.3mmol)を2分かけて加えた。冷却浴を除去し、反応物を室温で1時間攪拌した。193c(1.0g、5.6mmol)のアセトニトリル(10mL)中溶液を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。この後、これを減圧下に濃縮した。油状残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)に溶解し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に蒸発させた。残留物を1:5酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、193dを白色固体として得た(703mg、58%)。MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 208.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

10

## 【0528】

(実施例193e)

6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-1(2H)-オン193e

20

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、193d(600mg、2.9mmol)及びヒドラジン水和物(20mL)を仕込んだ。反応混合物を100℃で4時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過して、193eを黄色固体として得た(413mg、75%)。MS-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 190.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H).

## 【0529】

(実施例193f)

4-クロロ-2-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド193f

30

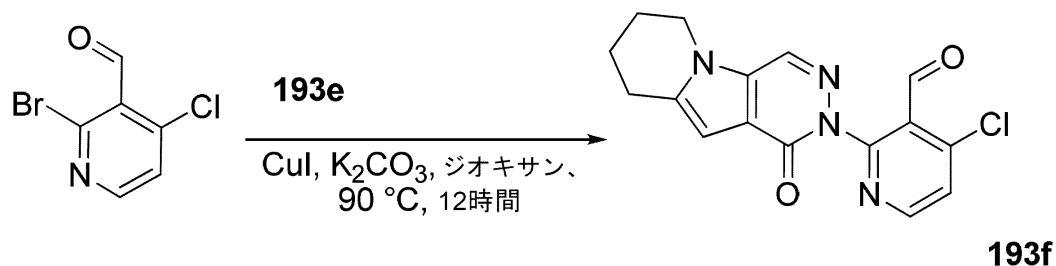
還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(40mL)、193e(800mg、3.6mmol)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド(2.8g、12.6mmol)及び炭酸カリウム(1.2g、8.4mmol)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、ヨウ化銅(I)(800mg、4.2mmol)及び4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン(1.0g、4.2mmol)を加え、反応混合物を90℃で12時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を塩化メチレン(60mL)と水(40mL)との間で分配した。水層を分離し、塩化メチレン(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を1:1酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、193fを茶褐色固体として得た(513mg、収率37%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 329.1.

40

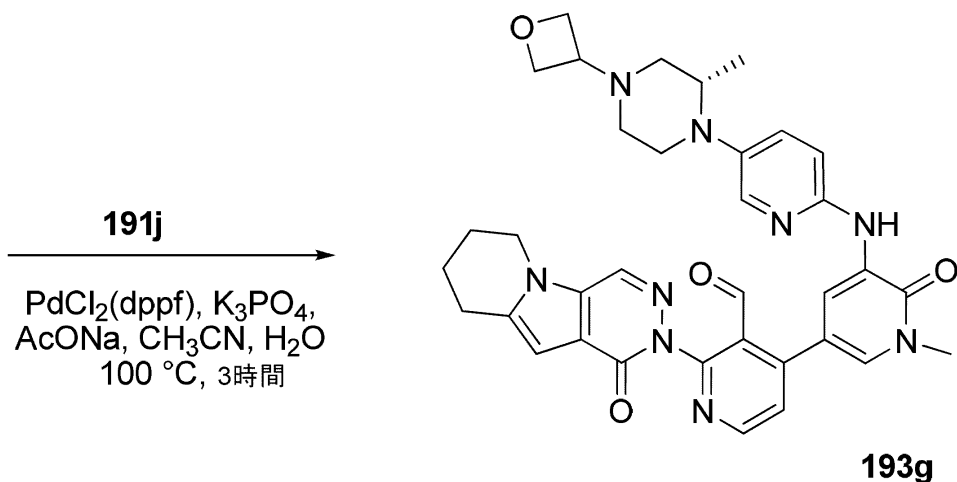
## 【0530】

(実施例193g)

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル-アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド193



10



20

還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、193f (200 mg、0.61 mmol)、191j (293 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (98 mg、1.2 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg、1.2 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg、0.060 mmol)、アセトニトリル (25 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを100 °Cで3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を25:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、193g (206 mg、53%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 648.3。

30

#### 【0531】

(実施例193)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリダジノ[4,5-b]インドリジン-1-オン193

193g (180 mg、0.28 mmol) のメタノール (20 mL) 中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (32 mg、0.84 mmol) を加えた。混合物を20 °Cで2時間攪拌し、水でクエンチした。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、193 (140 mg、78%) を灰白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.72 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.77 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

40

50

## 【0532】

(実施例194a)

1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン194a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン142a(600mg、2.0mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$ (2.54g、10mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100mg、0.10mmol)、X-phos(100mg、0.20mmol)、酢酸カリウム(600mg、6.0mmol)及びジオキサン(80mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、194aを黄色固体として得た(粗生成物)(1.0g、LCMS純度:70%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 329.4$ 。

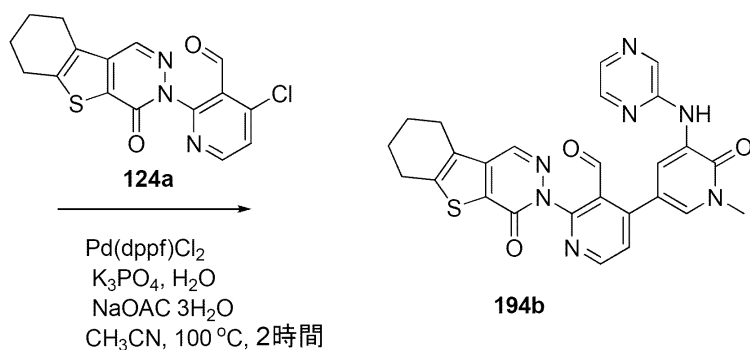
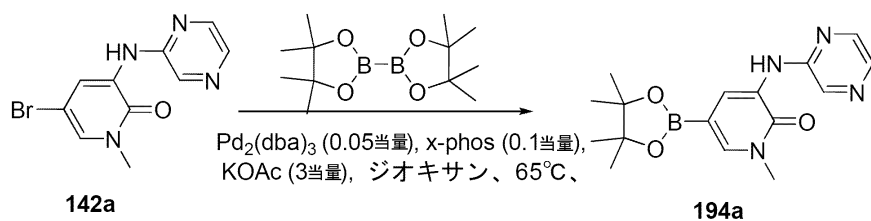
10

## 【0533】

(実施例194b)

4-{1-メチル-6-オキソ-5-[(ピラジン-2-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド194b

20



30

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド124a(345mg、1.0mmol)、194a(659mg、2.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50mg、0.050mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (450mg、2.0mmol)、酢酸ナトリウム三水和物(300mg、2.0mmol)、水(6滴)及び、アセトニトリル(40mL)を仕込んだ。系を排気し、 $\text{N}_2$ で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、194b(250mg、49%)を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 512.3$ 。

40

## 【0534】

(実施例194)

50

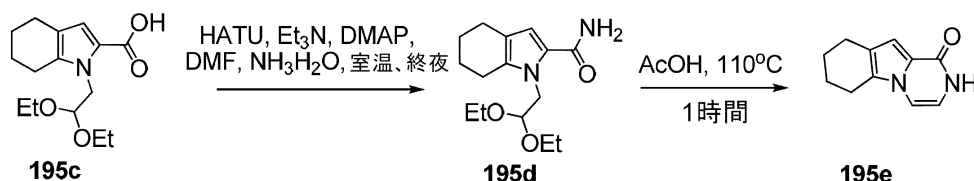
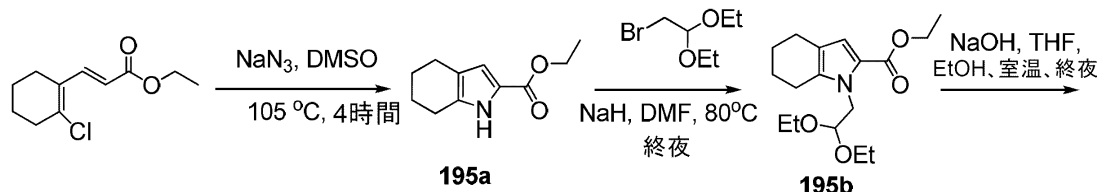
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジンを4-オン194

194b(200mg、0.4mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(48mg、1.2mmol)のメタノール(20mL)中混合物を、30℃で2時間攪拌した。混合物を水(5mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、194(60mg、30%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H).

#### 【0535】

(実施例195a)

エチル4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート195a



エチル3-(2-クロロシクロヘキサ-1-エニル)アクリレート(21.4g、100mmol)のDMSO(100mL)中混合物に、アジ化ナトリウム(9.75g、150mmol)を加えた。反応混合物を105℃で4時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を氷水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾取して、195a(18.0g、93.3%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 194。

#### 【0536】

(実施例195b)

エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート195b

NaH(1.44g、60.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(30mL)中懸濁液に、195a(5.80g、30.1mmol)を0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、続いて2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン(11.9g、60.2mmol)を加えた。反応物を70℃で30時間加熱し、水(100mL)でクエンチした。次いで混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下に濃縮し、残留物を40:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、195b(4.7g、51%)を得た。MS-ESI: [M-EtOH+H]<sup>+</sup> 264. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.65 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.27-3.26 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

## 【0537】

(実施例195c)

1-(2,2-ジエトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸195c

195b (4.7 g、15.2 mmol) のエタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) 及び水 (30 mL) の混合溶媒中混合物に、水酸化ナトリウム (3.0 g、75.0 mmol) を加えた。反応物を 75 °C で 2 日間加熱し、減圧下に濃縮した。残留物を水に懸濁し、希薄クエン酸水溶液で中和した。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を減圧下に濃縮して、195c (3.32 g、78%) を得た。MS-EI:  $[M-EtOH+H]^+ 236$ 。

10

## 【0538】

(実施例195d)

1-(2,2-ジエトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド195d

195c (2.8 g、10.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中混合物に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (5.7 g、15.0 mmol)、Et<sub>3</sub>N (1.5 g、15.0 mmol) 及び DMAc (128 mg、1.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。飽和水酸化アンモニウム (30 mL) を加え、得られた混合物を更に 2 時間撹拌した。次いでこれを水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下に濃縮し、残留物を石油エーテル/酢酸エチル (6:1~3:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、195d (2.7 g、96%) を得た。MS-ESI:  $[M-EtOH+H]^+ 235$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.35 (bs, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

20

## 【0539】

(実施例195e)

6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-1 (2H)-オン195e

30

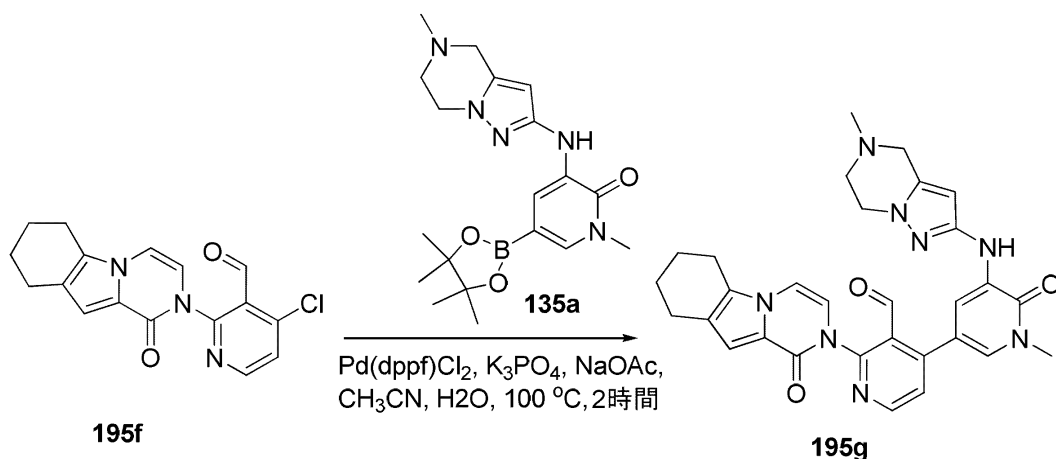
195d (2.7 g、9.6 mmol) 及び酢酸 (10 mL) の混合物を、110 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下に濃縮して、195e を黄色固体として得た (1.6 g、88%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 189.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (pt, J = 5.5 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83-1.82 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H).

## 【0540】

(実施例195f)

40

4-クロロ-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-2 (1H)-イル) ニコチンアルデヒド195f



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (15 mL)、2-ブromo-4-クロロニコチンアルデヒド 103a (503 mg、2.28 mmol)、195e (142 mg、0.76 mmol)、炭酸セシウム (490 mg、1.5 mmol)、CuI (143 mg、0.76 mmol) 及び4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン (127 mg、0.52 mmol) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80 °Cで10時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液をブラインで洗浄し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:4酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、195f (160 mg、65%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328。

20

## 【0541】

(実施例195g)

2-(3-(ホルミル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1(2H)-オン 195g

還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、195f (130 mg、0.40 mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 135a (154 mg、0.40 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg、0.040 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム (66 mg、0.80 mmol)、水 (6滴)、及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、195gを黄色固体として得た (120 mg、54%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551.2

30

40

## 【0542】

(実施例195)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン 195

195g (120 mg、0.22 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、0 °Cで水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.66 mmol) を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。次いでこれを水 (1.0 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、195 (70 mg、58%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup>

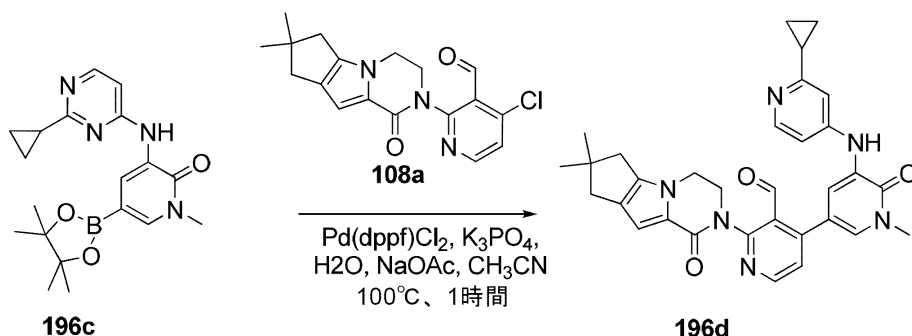
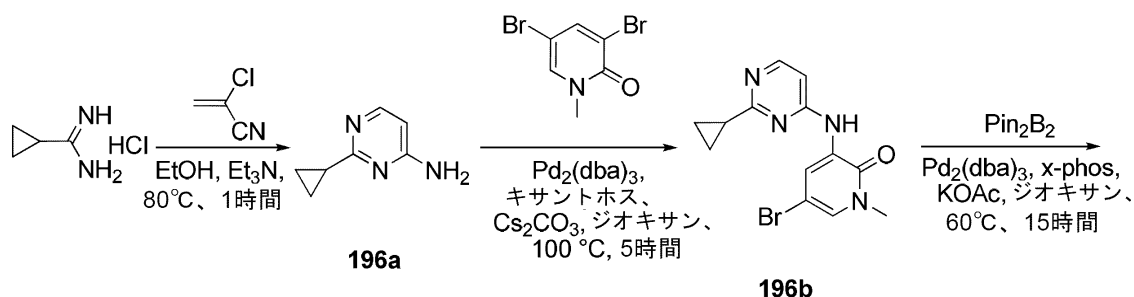
50

553.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H).

## 【0543】

(実施例196a)

2-シクロプロピルピリミジン-4-アミン196a



シクロプロピルカルバミジン塩酸塩 (1.0 g, 8.3 mmol) をエタノール (25 mL) 及びトリエチルアミン (1.26 g, 12.5 mmol) に溶解し、続いて2-クロロアクリロニトリル (870 mg, 10 mmol) を加えた。得られたオレンジ黄色溶液を1時間還流した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を逆相 Combiflashにより精製して、196a (300 mg, 27%) を薄茶褐色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 136$

## 【0544】

(実施例196b)

5-ブromo-3-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン196b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、196a (300 mg, 2.22 mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (593 mg, 2.22 mmol) 及び炭酸セシウム (1.45 g, 4.44 mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (127 mg, 0.22 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (100 mg, 0.11 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリル (5 mL) で洗浄して、196b (420 mg, 59%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 321$

## 【0545】

(実施例196c)

10

20

30

40

50



3- (2-シクロプロピルピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 196c

磁気攪拌機及び冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、196b (380mg、1.2mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1.5g、5.9mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55mg、0.060mmol)、X-phos (57mg、0.060mmol)、酢酸カリウム (350mg、3.6mmol) 及び1, 4-ジオキサン (20mL) を仕込んだ。反応混合物を吸引／アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、60℃で15時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、196c (410mg、94%) を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  369

#### 【0546】

(実施例196d)

4- {5- [(2-シクロプロピルピリジン-4-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 196d

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、196c (258mg、0.70mmol)、4-クロロ-2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108a (240mg、0.70mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (297mg、1.4mmol)、酢酸ナトリウム (190mg、1.4mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (29mg、0.035mmol)、アセトニトリル (10mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $\text{N}_2$ 保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (20mL) 及び水 (20mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン／メタノール (80/1~30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、196d (220mg、57%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  549

#### 【0547】

(実施例196)

3- [4- [5- [(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 196

196d (200mg、0.36mmol) のメタノール／ジクロロメタン (5/5mL) 中溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (42mg、1.1mmol) を室温に加えた。反応物を1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (10mL) を残留物に加えた。次いでこれをジクロロメタン (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、196 (135mg、68%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  551. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.31 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.16-

10

20

30

40

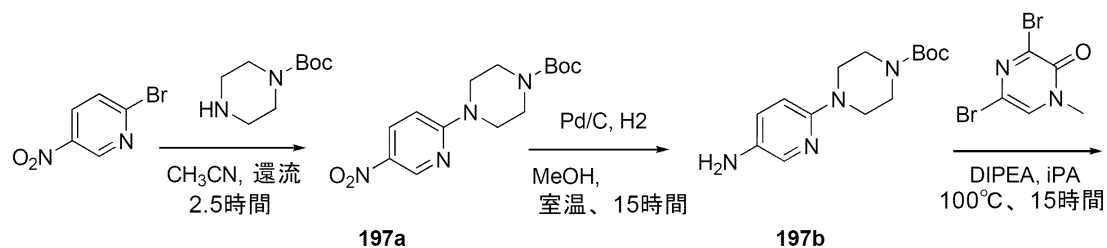
50

1.13 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 3H).

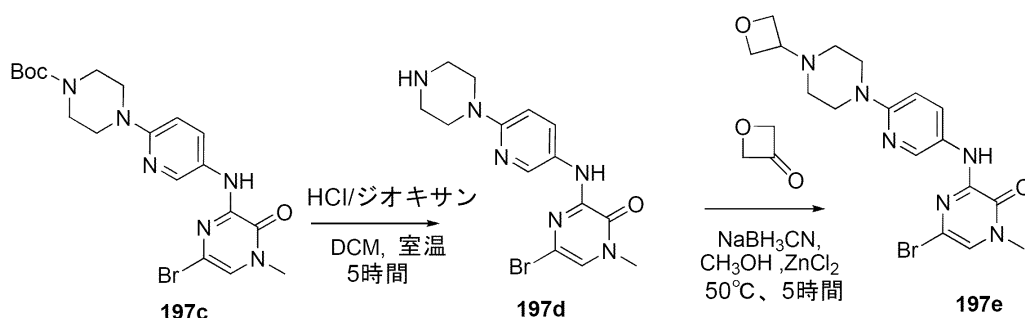
【0548】

(実施例197a)

tert-ブチル 4-(5-ニトロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 197a



10



20

2-ブロモ-5-ニトロピリジン (5.0 g、24.6 mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (13.8 g、74.2 mmol)、アセトニトリル (150 mL) の混合物を、還流状態で2.5時間攪拌した。反応が完結した後、溶媒を減圧下に除去して、197aを黄色固体として得た (4.1 g、54%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  309。

【0549】

(実施例197b)

tert-ブチル 4-(5-アミノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 197b

30

250 mL の丸底フラスコを窒素でパージし、197a (4.0 g、13.0 mmol)、炭素担持10%パラジウム (10%含水、500 mg) 及びメタノール (130 mL) を仕込んだ。フラスコを排気し、水素ガスを仕込み、室温で15時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコに仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、197b (3.3 g、91%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  279

【0550】

(実施例197c)

40

tert-ブチル 4-(5-(6-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 197c

197b (500 mg、1.8 mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン (530 mg、2.0 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.5 mL、0.90 mmol) 及びプロパン-2-オール (20 mL) の混合物を、100°Cで15時間攪拌した。反応が完結した後、溶媒を減圧下に除去して、197cを茶褐色固体として得た (375 mg、45%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  465。

【0551】

50

(実施例 197 d)

5-ブロモ-1-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-ピラジン-2(1H)-オン 197 d

197 c (500 mg、1.08 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、4.0 M HCl / ジオキサン (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、197 d (358 mg、91%) を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 365$ 。

【0552】

(実施例 197 e)

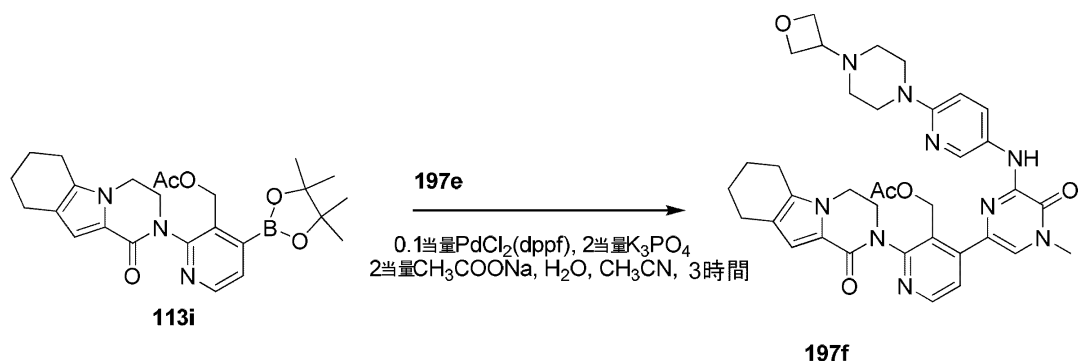
5-ブロモ-1-メチル-3-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン 197 e

197 d (0.75 g、2.1 mmol)、オキセタン-3-オン (0.24 mL、4.2 mmol)、 $NaBH_3CN$  (0.32 g、5.1 mmol) 及び塩化亜鉛 / ジエチルエーテル (5.1 mL、5.1 mmol) のメタノール (30 mL) 中混合物を、50 °C で 5 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 10 : 1 ジクロロメタン / メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、197 e (550 mg、64%) を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 421$ 。

【0553】

(実施例 197 f)

(4-(4-メチル-6-(6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 197 f



還流冷却器を装着した丸底フラスコに、197 e (200 mg、0.48 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸 113 i (364 mg、0.95 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (40 mg、0.049 mmol)、 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$  (250 mg、0.95 mmol)、酢酸ナトリウム (80 mg、0.95 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。吸引 / アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を 1 : 20 メタノール / ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、197 f を赤色固体として得た (230 mg、70%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 680$

【0554】

(実施例 197)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[4-メチル-6-[6-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-3-ピリジル]アミノ]-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン 197

197 f (200 mg、0.30 mmol) 及び水酸化リチウム (70 mg、3.0 m

10

20

30

40

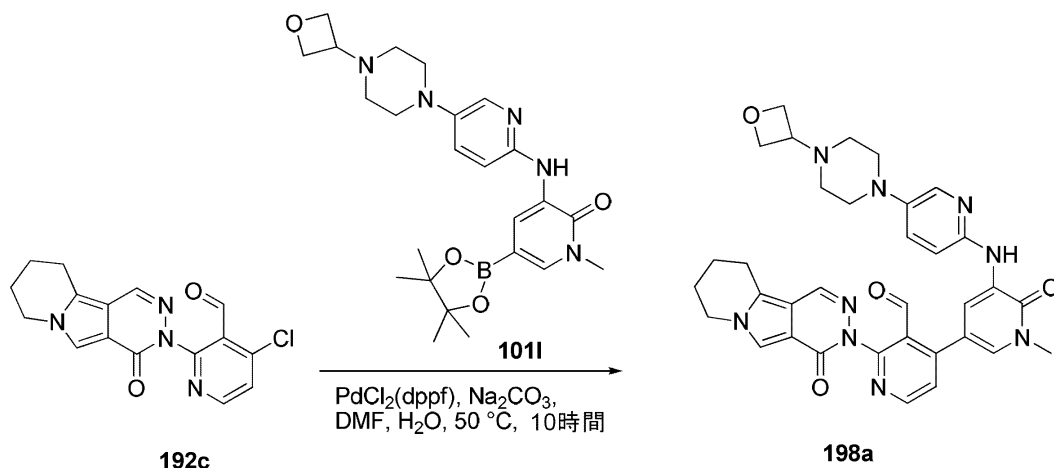
50

mol) の THF (9 mL)、i-プロパノール (6 mL)、及び水 (1 mL) 中混合物を、室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (4 mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC で精製して、197 (59 mg、30%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  638.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (s, 1 H), 8.70 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 8.49 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 8.14-8.11 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.93 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 3 H), 4.48-4.42 (m, 3 H), 4.26-4.08 (m, 3 H), 3.86 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.44-3.40 (m, 重複, 5 H), 2.66-2.53 (m, 2 H), 2.46-2.47 (m, 2 H), 2.35-2.33 (m, 4 H), 1.80-1.68 (m, 4 H).

## 【0555】

(実施例 198a)

4-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(4-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド 198a



還流冷却器を装着した 50 mL の丸底フラスコに、4-クロロ-2-(4-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド 192c (118 mg、0.36 mmol)、1-メチル-3-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 1011 (171 mg、0.36 mmol)、 $Na_2CO_3$  (78 mg、0.72 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (30 mg、0.036 mmol)、DMF (10 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に 30 分間吹き込んだ後、これを  $N_2$  保護下 50 °C で 10 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下に蒸発させた。残留物を 20:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、198a (93 mg、40%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  634.3。

## 【0556】

(実施例 198)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-7,8,9,10-テトラヒドロピリダジノ[4,5-a]インドリジン-4-オン 198

198a (80 mg、0.13 mmol) のメタノール (4 mL) 中溶液に、 $NaBH_4$  (14 mg、0.39 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、198 (38 mg

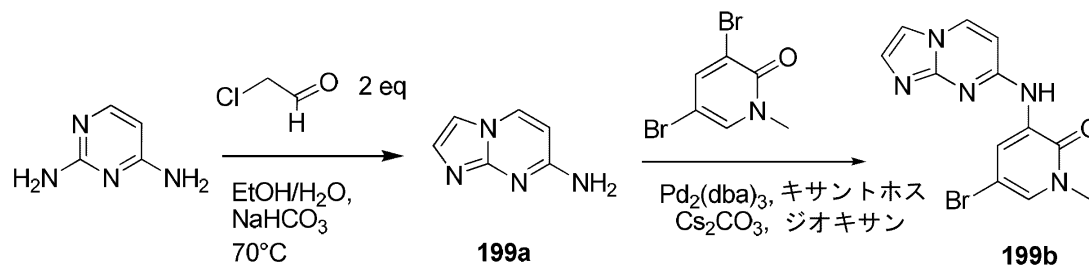
、43%)を灰白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  636.4.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.67 (bs, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.46 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 6H), 2.39-2.37 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H).

【0557】

(実施例199a)

イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-アミン199a

10



ピリミジン-2, 4-ジアミン (3.0 g、0.027 mol) のエタノール (90 mL) 及び  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 M、20 mL) 中溶液に、2-クロロアセトアルデヒド (4.3 g、0.055 mol) を加えた。混合物を  $70^\circ\text{C}$  で終夜撹拌した。TLCは、出発物が消失していることを示した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を1:5石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、199aを白色固体として得た (2.2 g、60%)。MS:  $[M+H]^+$  135.1。

【0558】

(実施例199b)

5-ブロモ-3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン199b

30

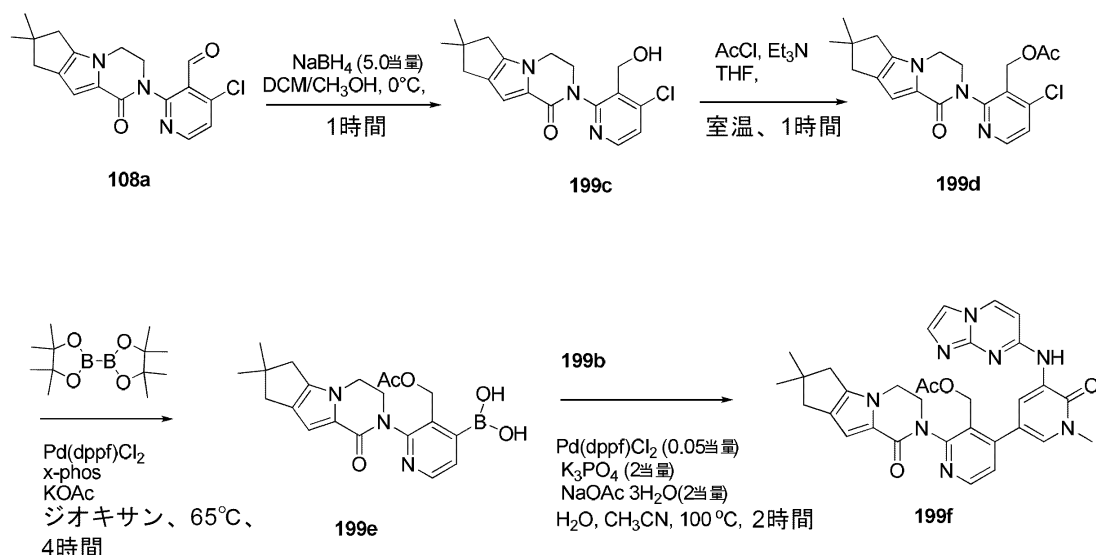
磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの丸底フラスコに、199a (2.2 g、16.4 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (8.77 g、32.8 mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (1.5 g、1.64 mmol)、キサントホス (1.88 g、3.28 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10.7 g、32.8 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (150 mL) を仕込んだ。系を排気し、次いで $\text{N}_2$ で再充填した。次いでこれを3時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を濾別し、固体をメタノール (60 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、199bを薄緑色固体として得た (1.63 g、31%)。MS:  $[M+H]^+$  320.1

40

【0559】

(実施例199c)

10-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-9-オン199c



磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド108a(9.0 g、26.1 mmol、1.0当量)、メタノール(50 mL)、ジクロロメタン(30 mL)及びNaBH<sub>4</sub>(5.95 g、156.6 mmol、5.0当量)を0°Cで仕込んだ。反応混合物を1時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を1:4酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、199cを白色固体として得た(7.0 g、77%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 345.9。

#### 【0560】

(実施例199d)

(4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート199d

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、199c(7.0 g、20.2 mmol、1.0当量)、トリエチルアミン(4.08 g、40.4 mmol、2.0当量)及びTHF(50 mL)を仕込んだ。混合物に、塩化アセチル(2.36 g、30.3 mmol、1.5当量)のTHF(20 mL)中溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、これを氷水でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:8酢酸エチル/石油で洗浄して、199dを白色固体として得た(5.9 g、76%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 388.3。

#### 【0561】

(実施例199e)

{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、199d(4.5 g、1.0当量、11.6 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>(7.38 g、2.5当量、29.0 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(473 mg、0.05当量、0.58 mmol)、x-phos(470 mg、0.1当量、1.16 mmol)、酢酸カリウム(3.41 g、3.0当量、34.8 mmol)及びジオキサン(100 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65°Cで4時間加熱した。次

10

20

30

40

50

いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の199eを赤茶褐色液体として得た(4.0g、純度:65%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 398.3$ 。

#### 【0562】

(実施例199f)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-[5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート199f

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、199b(500mg、1.5mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(1200mg、3.0mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(65mg、0.075mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(650mg、3.0mmol)、酢酸ナトリウム三水和物(420mg、3.0mmol)、水(6滴)、及びアセトニトリル(20mL)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、199f(240mg、40%)を黄茶褐色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 593.4$ 。

#### 【0563】

(実施例199)

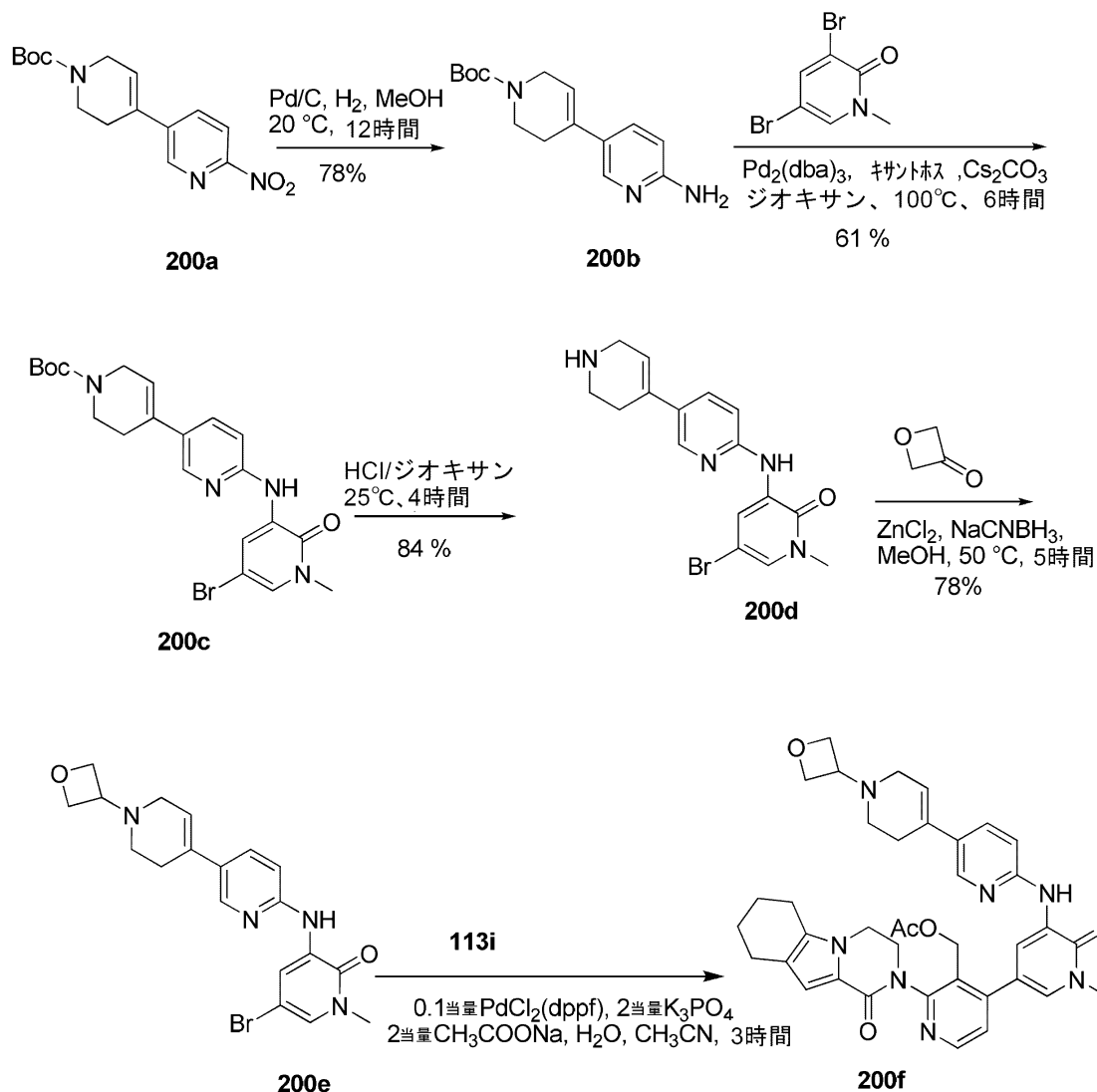
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-7-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン199

199f(180mg、0.30mmol)及び水酸化リチウム(130mg、3.0mmol)のi-プロパノール/THF(5:3、8mL)及び水(2mL)中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を水(3mL)で希釈した。次いでこれを酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、199(40mg、30%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 551.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0564】

(実施例200a)

tert-ブチル4-(6-ニトロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート200a



5-ブロモ-2-ニトロピリジン (2.0 g、9.7 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.0 g、9.7 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (792 mg、0.97 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (5.2 g、19.4 mmol) 及び酢酸ナトリウム (1.59 g、19.4 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 及び水 (5 mL) 中混合物を排気し、次いで N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 1 : 5 酢酸エチル / 石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、200a を黄色固体として得た (2.2 g、74%)。

#### 【0565】

(実施例 200b)

tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 200b

500 mL の丸底フラスコを窒素でパージし、200a (2.5 g、8.2 mmol)、炭素担持 10%パラジウム (50%含水、300 mg) 及びメタノール (80 mL) を仕込んだ。フラスコを排気し、水素ガスを仕込み、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコに仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、200b (1.8 g、78%) を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 278.1



## 【0566】

(実施例200c)

tert-ブチル4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ  
ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2  
H)-カルボキシレート200c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、200b(2.0g、7.2mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.9g、7.2mmol)、炭酸セシウム(4.7g、14.4mmol)及び1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、キサントホス(418mg、0.72mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(661mg、0.72mmol)を加えた。反応混合物を吸引／アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、100℃で6時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(120mL)と水(60mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を1:4酢酸エチル／石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、200c(2.0g、61%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 463.2

10

## 【0567】

(実施例200d)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン200d

200c(1.0g、2.3mmol)及び4M HCl／ジオキサン(10mL)の混合物を、室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮して、200d(650mg、84%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 363.0

20

## 【0568】

(実施例200e)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン200e

200d(500mg、1.4mmol)、オキセタン-3-オン(298mg、4.2mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN(261mg、4.2mmol)及びエトキシエタン中1mol/L塩化亜鉛(4mL、4.2mmol)のメタノール(20mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。水(20mL)を反応物に加え、得られた混合物をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を10:1塩化メチレン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、200e(450mg、78%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 419.1

30

40

## 【0569】

(実施例200f)

(4-(1-メチル-5-(5-(1-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート200f

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、200e(300mg、0.72mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸1

50

13i (414 mg、1.08 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (57 mg、0.070 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (560 mg、2.16 mmol)、酢酸ナトリウム (177 mg、2.16 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を80℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を1:20メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、200fを赤色固体として得た (324 mg、68%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 676.2【0570】

(実施例200)

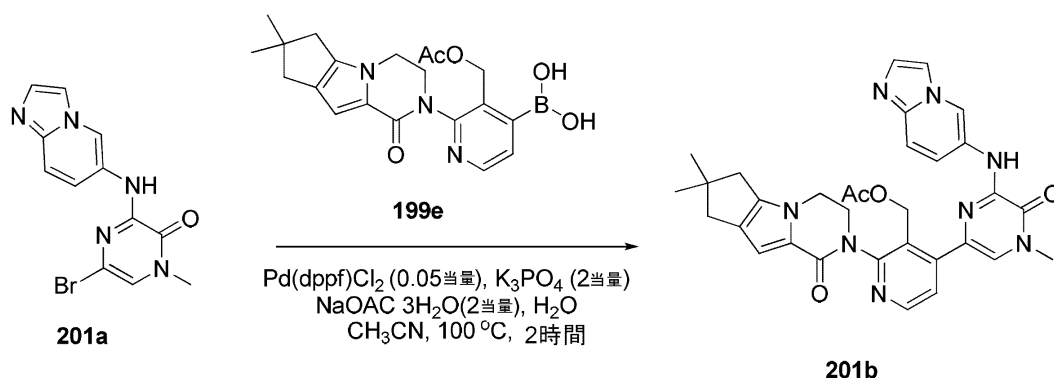
2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[1-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン200

200f (260 mg、0.39 mmol) 及び水酸化リチウム (92.4 mg、3.85 mmol) のTHF (9 mL)、イソプロパノール (6 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (4 mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (2×10 mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、200 (53.1 mg、20%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 634.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.38-4.49 (m, 4H), 4.08-4.26 (m, 3H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 重複, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H).

【0571】

(実施例201a)

5-ブromo-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルアミノ)-1-メチルピラジン-2(1H)-オン201a



還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-アミン (665 mg、5.0 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.26 g、10 mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン (1.86 g、7.0 mmol)、キサントホス (289 mg、0.50 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg、0.50 mmol) 及び1,4-ジオキサン (30 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを窒素雰囲気下100℃で16時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、出発物が若干残っていることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液をジクロロメタン (60 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン／メタノー

ル (60/1 ~ 30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、201a (700mg、44%) を薄黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 320

# 【0572】

(実施例201b)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- [6- ( {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル} アミノ) -4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル] ピリジン-3-イル) メチルアセテート201b

還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、201a (64mg、0.20mmol)、{3- [(アセチルオキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (160mg、0.40mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (10mg、0.012mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100mg、0.39mmol)、NaOAc・3H<sub>2</sub>O (60mg、0.44mmol)、水 (6滴) 及びアセトニトリル (5mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、201b (40mg、34%) を黄茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 593.2。

# 【0573】

(実施例201)

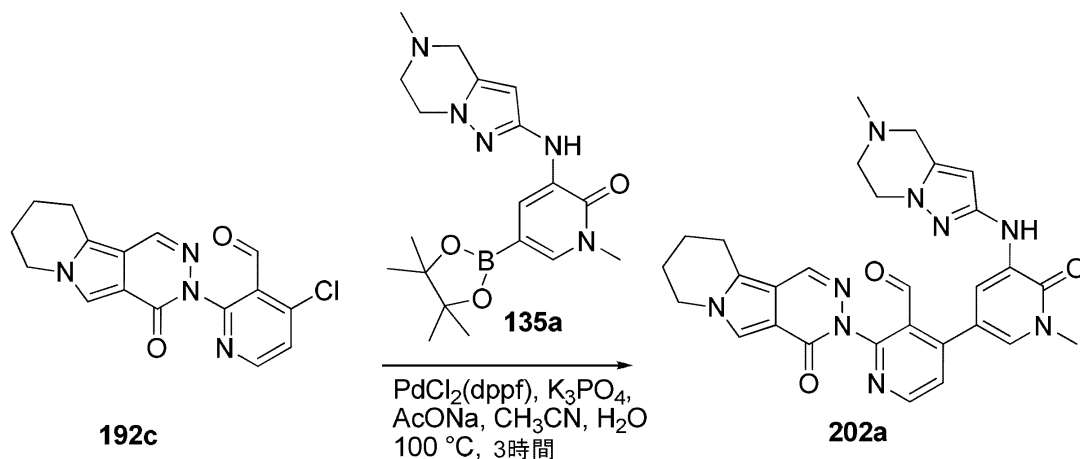
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [6- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イルアミノ) -4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン201

201b (40mg、0.067mmol) 及び水酸化リチウム (25mg、0.60mmol) のi-プロパノール/THF (3:2、5mL) 及び水 (1mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (2×10mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、201 (10mg、30%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.29 (s, 6H).

# 【0574】

(実施例202a)

4- (1-メチル-5- (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- (4-オキソ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ [4, 5-a] インドリジン-3 (4H) -イル) ニコチンアルデヒド202a



10

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-(4-オキソ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-3(4H)-イル)ニコチンアルデヒド192c(200mg、0.60mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a(230mg、0.60mmol)、酢酸ナトリウム(100mg、1.2mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (320mg、1.2mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50mg、0.060mmol)、アセトニトリル(25mL)及び水(1mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $\text{N}_2$ 保護下100℃で3時間加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下に蒸発させた。残留物を25:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、202a(205mg、62%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  552.3。

20

## 【0575】

(実施例202)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-a]インドリジン-4-オン202

30

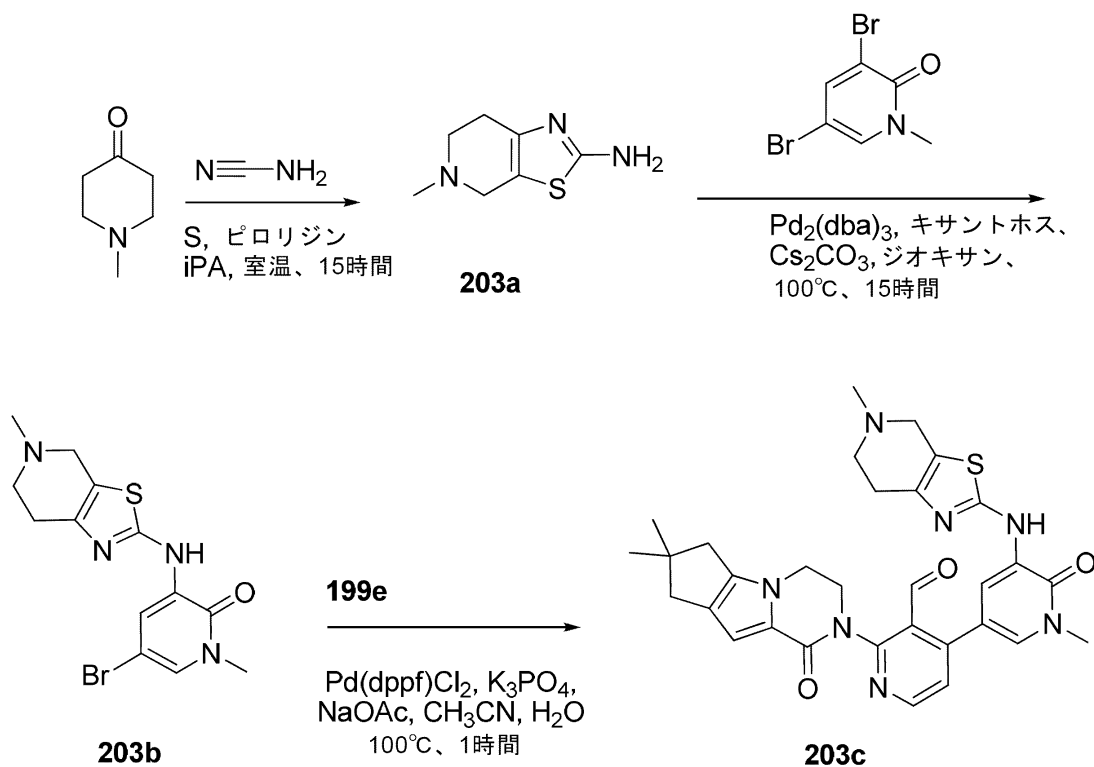
202a(180mg、0.33mmol)のメタノール(25mL)中溶液に、 $\text{NaBH}_4$ (37mg、0.99mmol)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、水でクエンチした。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、202(120mg、66%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  554.3.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.65 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H)。

40

## 【0576】

(実施例203a)

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-アミン203a



10

20

1-メチル-4-ピペリドン (11.3 g、100 mmol) の2-プロパノール (80 mL) 中溶液を、50°Cに加熱した。溶液に、シアナミド (4.2 g、100 mmol) の2-プロパノール (25 mL) 中溶液及び硫黄粉末 (3.2 g、100 mmol) を順次加えた。触媒量のピロリジン (1.3 mL) を加えた後、得られた混合物を50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、終夜攪拌した。次いでこれを氷水浴中10°Cに又はこれ未満に冷却し、同じ温度で1時間攪拌した。沈殿した結晶を濾取し、2-プロパノール (20 mL) で洗浄した。含水の結晶を真空乾固して、203a (10 g、59%) を得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  170.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.70 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.61 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

30

## 【0577】

(実施例203b)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H) -オン 203b

191 gに記載した手順に従い、203a (4.0 g、23.5 mmol) 及び3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (3.0 g、17.8 mmol) を出発物として、203bを黄色固体として得た (2.8 g、44%)。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  357。

## 【0578】

(実施例203c)

10-[3-(アセトキシメチル)-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-[1, 3]チアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-9-オン 203c

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、203b (178 mg、0.50 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199e (200 mg、0.50 mmol)

50

)、 $K_3PO_4$  (212 mg、1.0 mmol)、酢酸ナトリウム (82 mg、1.0 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム (II) (21 mg、0.025 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $N_2$ 保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (20 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1~30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、203c (135 mg、43%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  584

## 【0579】

(実施例203)

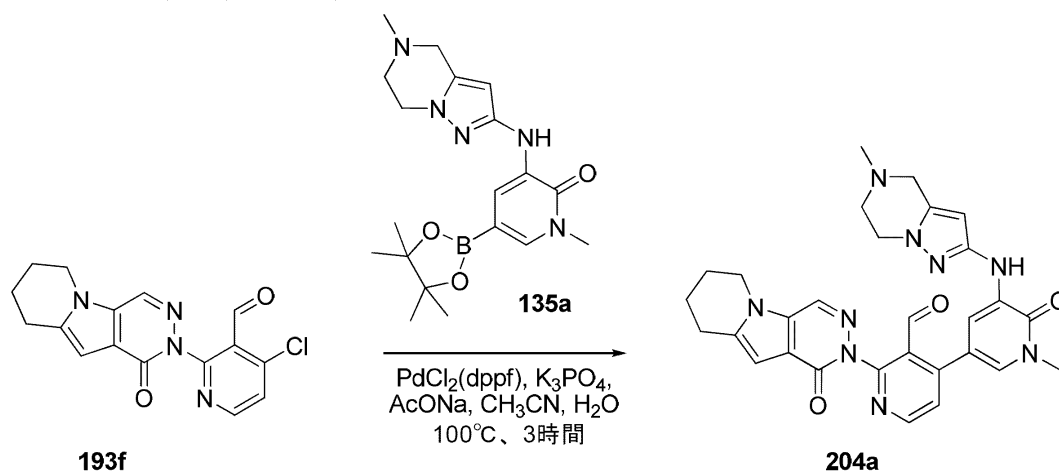
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン203

203c (140 g、0.22 mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (5/2/2 mL) 中溶液に、LiOH (54 mg、2.2 mmol) を室温に加えた。反応物を1時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を減圧下に濃縮し、水 (3 mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、203 (85 mg、66%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  586.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.58 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H).

## 【0580】

(実施例204a)

4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド204a



還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-(1-オキソ-

6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド193f(200mg、0.60mmol)、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン135a(230mg、0.60mmol)、酢酸ナトリウム(100mg、1.2mmol)、 $K_3PO_4$ (320mg、1.2mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (50mg、0.060mmol)、アセトニトリル(25mL)及び水(1mL)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に30分間吹き込んだ後、混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を20:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、204a(185mg、55%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  552.3。

#### 【0581】

(実施例204)

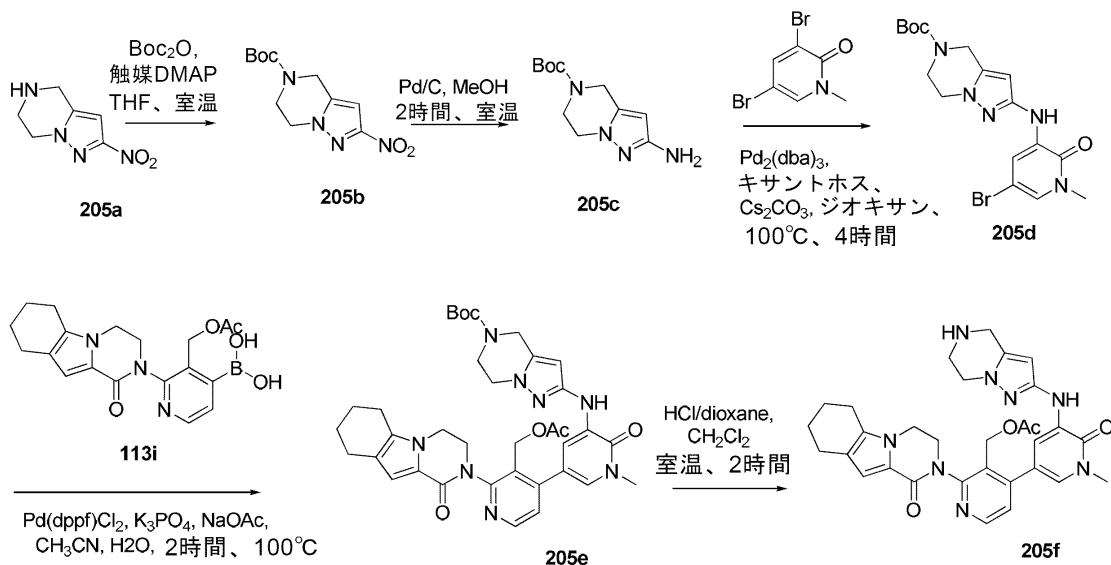
2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリダジノ[4, 5-b]インドリジン-1-オン204

204a(160mg、0.29mmol)のメタノール(20mL)中溶液に、 $NaBH_4$ (33.0mg、0.87mmol)を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、水でクエンチした。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、204(120mg、75%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  554.3。  
 $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

#### 【0582】

(実施例205a)

2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン205a



磁気攪拌機を装着した250mLの一口丸底フラスコに、THF(35mL)中の1-(2-ブロモエチル)-5-(プロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール125c(3.0g、9.64mmol)及びアンモニア水溶液(135mL、25~28%)を仕込んだ。混合物を窒素下室温で72時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下に濃縮し

、得られた残留物を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を10%炭酸カリウム（2×100 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、205aを黄色固体として得た（1.23 g、76%）。MS：[M+H]<sup>+</sup> 169

# 【0583】

（実施例205b）

tert-ブチル2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート205b

205a（504 mg、3.0 mmol）のTHF（20 mL）中溶液に、(Boc)<sub>2</sub>O（785 mg、3.60 mmol）及びDMAP（74 mg、0.60 mmol）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を100：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、205bを白色固体として得た（750 mg、80%）。MS-E SI：[M+H]<sup>+</sup> 269.3

# 【0584】

（実施例205c）

tert-ブチル2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート205c

100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、205b（0.75 g、2.80 mmol）、炭素担持10%パラジウム（50%含水、280 mg）及びメタノール（30 mL）を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で2時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト（登録商標）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、205c（524 mg、79%）を得た。MS-E SI：[M+H]<sup>+</sup> 239.1

# 【0585】

（実施例205d）

tert-ブチル2-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート205d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、205c（524 mg、2.2 mmol）、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（201 mg、0.22 mmol）、キサントホス（254 mg、0.44 mmol）、炭酸セシウム（1434 mg、4.4 mmol）及び1,4-ジオキサン（20 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で4時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を50：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、205d（600 mg、70%）を黄色固体として得た。MS-E SI：[M+H]<sup>+</sup> 424.2

# 【0586】

（実施例205e）

tert-ブチル2-(5-(3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート205e

磁気攪拌機を装着した密封管に、205d（213 mg、0.50 mmol）、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i（192 mg、0.50 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（41 mg、0.050 mmol）、酢酸ナトリウム（82 mg、1.0 mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（212 mg、1

10

20

30

40

50



． 0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を 25 : 1 ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、205e (280 mg、82%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  683.3

#### 【0587】

(実施例 205f)

(4-(1-メチル-6-オキソ-5-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 205f

10

205e (280 mg、0.41 mmol)、4.0 M HCl／ジオキサン (4 mL) 及びジクロロメタン (4 mL) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、205f を黄色固体として得 (165 mg、66%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+$  583.3。

#### 【0588】

(実施例 205)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 205

20

205f (165 mg、0.28 mmol) 及び水酸化リチウム (67 mg、2.80 mmol) の *i*-プロパノール／THF (1 : 1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、水 (4 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、205 (70 mg、46%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  541.2.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16-3.99 (m, 6H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 3H).

30

#### 【0589】

(実施例 206a)

tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート 206a



10

20

30

40

50

50

50

50

100 mLのパール水素化ボトルを窒素でパージし、206b (1.07 g、3.6 mmol)、炭素担持10%パラジウム (50%含水、0.30 g) 及びメタノール (60

mL)を仕込んだ。ボトルを排気し、25 psi 圧となるよう水素ガスを仕込み、パール水素化装置上で2時間振盪した。次いで水素を排気し、窒素をボトルに仕込んだ。触媒をセライト（登録商標）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、206c (0.95 g, 99%)を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 266$ 。

# 【0592】

(実施例206d)

tert-ブチル3-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート206d

還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、206c (950 mg, 3.6 mmol)、キサントホス (125 mg, 0.29 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (260 mg, 0.29 mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (1.03 g, 3.9 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 g, 7.2 mmol)及び1,4-ジオキサン (20 mL)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。次いでこれを2時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を濾別し、メタノール (100 mL)で洗浄した。合わせた濾液を真空で蒸発させ、残留物を逆相Combiflash上で精製して、206d (1.46 g, 90%)を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 451$ 。

# 【0593】

(実施例206e)

3-(5-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン塩酸塩206e

206d (1.46 g, 3.2 mmol)及びHCl/1,4-ジオキサン (3.2 mL, 4 M, 12.8 mmol)のメタノール (20 mL)中混合物を、80℃で1時間加熱した。次いで混合物を減圧下に濃縮して、206e (1.24 g, 99%)を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 351$ 。

# 【0594】

(実施例206f)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン206f

206e (1.24 g, 3.2 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (15 mL)、酢酸 (1 mL)及びNaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.36 g, 6.4 mmol)のメタノール (10 mL)中混合物を、室温で4時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相Combiflash上で精製して、206f (940 mg, 80%)を得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 365$ 。

# 【0595】

(実施例206g)

(4-(1-メチル-5-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート206g

還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル (10 mL)及び水 (0.5 mL)中の206f (108 mg, 0.30 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i (115 mg, 0.30 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (135 mg, 0.60 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (90 mg, 0.60 mmol)を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィーにより精製して、206 g (90 mg、52%) を黄茶褐色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 624.2$ 。

# 【0596】

(実施例206)

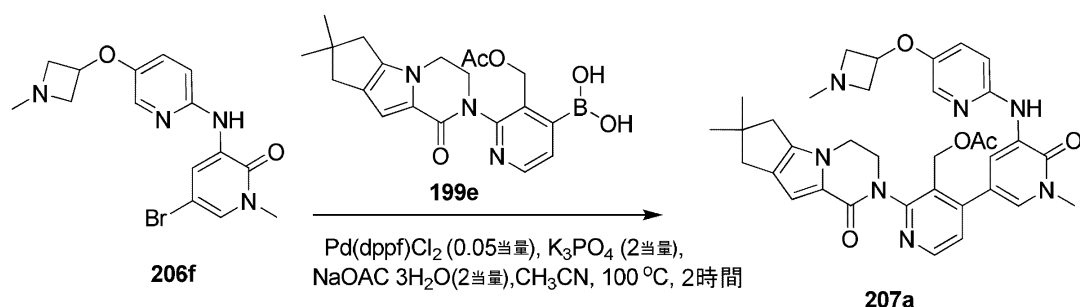
2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン206

206 g (93.6 mg、0.15 mmol) 及び水酸化リチウム (65 mg、1.5 mmol) の THF / i-プロパノール (5:3、8 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、水 (3 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、206 (35 mg、42%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 582.3$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.77 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25-3.24 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H).

# 【0597】

(実施例207a)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカー-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル]アミノ)-6-オキソピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート207a



還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-2(1H)-オン206f (108 mg、0.40 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカー-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e (240 mg、0.60 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg、0.02 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (120 mg、0.80 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を10:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、207a (100 mg、45%) を黄茶褐色固体として得た。LCMS-E SI:  $[M+H]^+ 638.4$ 。

# 【0598】

(実施例207)

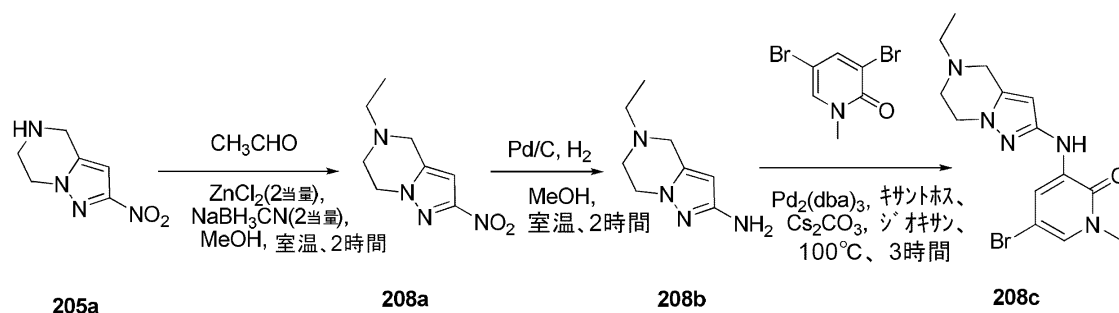
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン207

207a (90 mg, 0.15 mmol) 及び水酸化リチウム (65 mg, 1.5 mmol) の THF / i-プロパノール (5 : 3, 8 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、30 °C で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、水 (4 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、207 (30 mg, 38 %) を白色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+$  596.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.77 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.58 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

【0599】

(実施例 208a)

5-エチル-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン208a

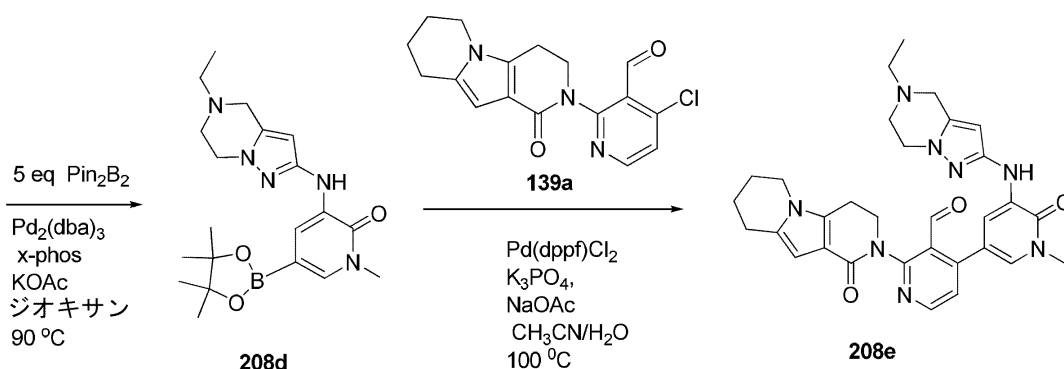


205a

208a

208b

208c



208d

139a

208e

磁気攪拌機を装着した 150 mL の一口丸底フラスコに、メタノール (60 mL)、2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン205a (1.5 g, 8.9 mmol)、 $ZnCl_2$  (2.43 g, 17.8 mmol)、アセトアルデヒド (784 mg, 17.8 mmol) 及び  $NaBH_3CN$  (1.12 g, 17.8 mmol) を仕込んだ。混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を 40 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、208a (1.4 g, 81 %) を黄色油状物として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  197

【0600】

10

20

30

40

50

(実施例 208b)

5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン 208b

50 mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、208a (1.4 g、7.1 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、208 mg)、メタノール (30 mL) 及び水素ガスを仕込んだ。混合物を水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、208b (1.0 g、84%) を黄色油状物として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 167

【0601】

(実施例 208c)

5-ブromo-3-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 208c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、208b (1.0 g、6.0 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (1.6 g、6.0 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (274 mg、0.30 mmol)、キサントホス (347 mg、0.60 mmol)、炭酸セシウム (3.9 g、12.0 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (50 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を 40:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、208c (630 mg、29%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 352

【0602】

(実施例 208d)

3-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 208d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (20 mL)、208c (350 mg、0.99 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.31 g、4.99 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 mg、0.050 mmol)、X-phos (58 mg、0.10 mmol) 及び酢酸カリウム (291 mg、2.97 mmol) を仕込んだ。窒素を混合物に 30 分間吹き込んだ後、これを 90 °C で 3 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を石油エーテルで洗浄して、208d (120 mg、30%) を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 400.2

【0603】

(実施例 208e)

4-(5-(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 208e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、208d (120 mg、0.30 mmol)、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 139a (99 mg、0.30 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (13 mg、0.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (49 mg、0.60 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 30:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、208e (95 mg、56%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

+ 567.2。

【0604】

(実施例208)

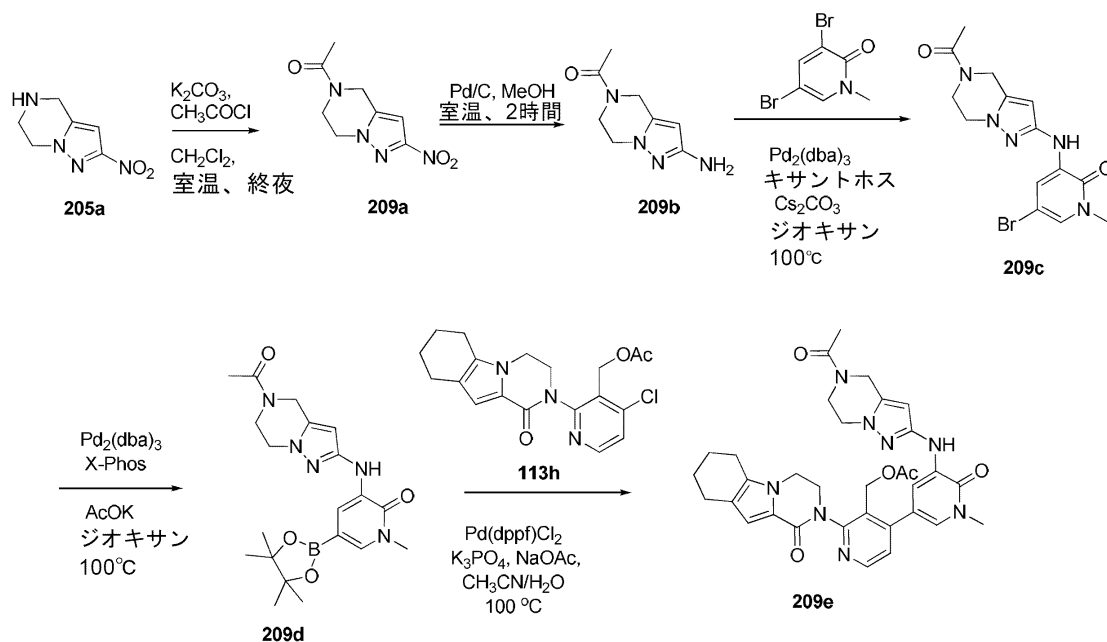
2-[4-[5-[(5-エチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン208

208e (95mg, 0.16mmol) のメタノール (10mL) 中混合物に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (19mg, 0.50mmol) を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水 (2.0mL) でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、208 (8mg, 9%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  569.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.69-3.68 (m, 重複, 5H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.81 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 2.66 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

【0605】

(実施例209a)

1-(2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)エタノン209a



2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン205a (672mg, 4.0mmol) のジクロロメタン (20mL) 中溶液に、塩化アセチル (936mg, 12.0mmol) 及び  $K_2CO_3$  (1104mg, 8.0mmol) を加えた。混合物を終夜攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、209aを白色固体として得た (500mg, 60%)。MS:  $[M+H]^+$  211.2

【0606】

(実施例209b)

1-(2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)エタノン209b

50 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、209a (492 mg、2.34 mmol)、炭素担持10%パラジウム (50%含水、234 mg) 及びメタノール (20 mL) を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で2時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、209b (380 mg、80%) を得た。MS:  $[M+H]^+ 181.1$

#### 【0607】

(実施例209c)

3-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン 209c

10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (481 mg、1.8 mmol)、209b (270 mg、1.5 mmol)、1, 4-ジオキサン (20 mL)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137 mg、0.15 mmol)、キサントホス (173 mg、0.30 mmol) 及び炭酸セシウム (978 mg、3.0 mmol) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で6時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、209c (540 mg、89%) を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 368.0$

#### 【0608】

20

(実施例209d)

3-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン 209d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、209c (365 mg、1.0 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1.26 g、5.0 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91 mg、0.10 mmol)、X-phos (92 mg、0.20 mmol)、AcOK (294 mg、3.0 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を60℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を50:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、209dを茶褐色固体として得た (330 mg、80%)。MS:  $[M+H]^+ 414.2$

30

#### 【0609】

(実施例209e)

(4-(5-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 209e

磁気攪拌機を装着した密封管に、209d (185 mg、0.50 mmol)、(4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 113h (192 mg、0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg、0.050 mmol)、酢酸ナトリウム (82 mg、1.0 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg、1.0 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、209e (150 mg、48%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 625.4$

40

#### 【0610】

(実施例209)

50



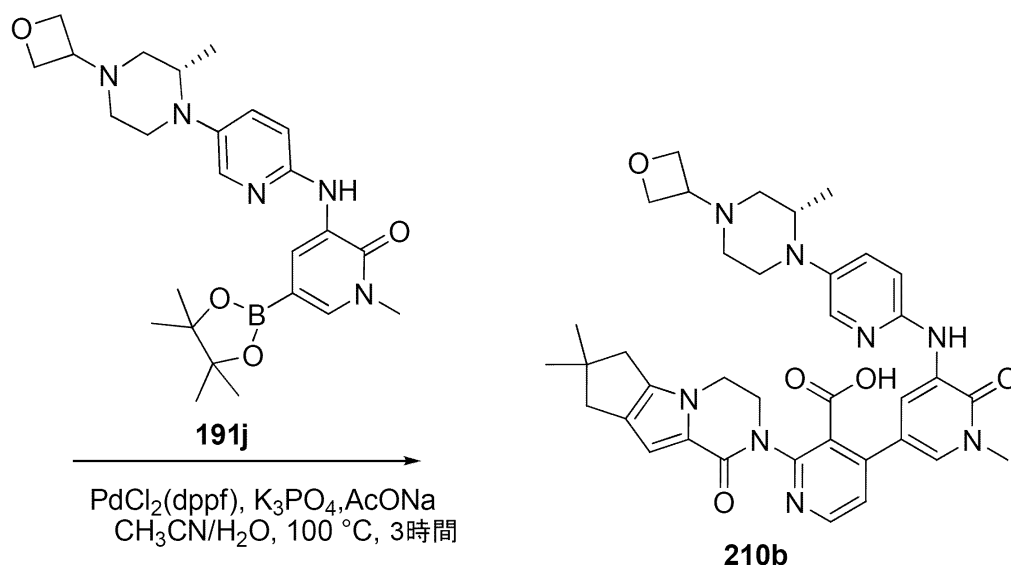
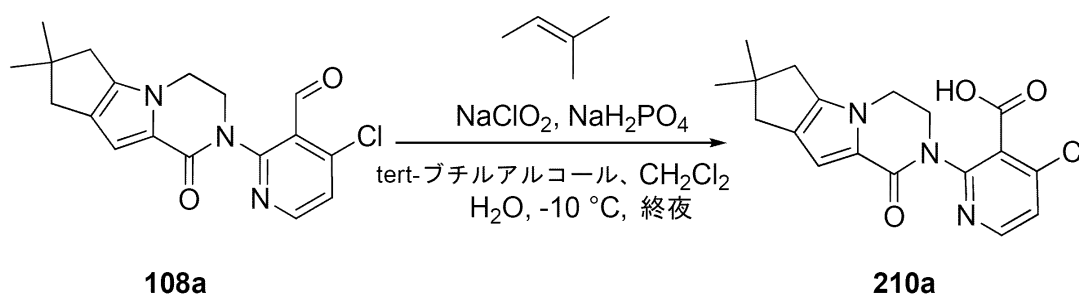
2-[4-[5-[(5-アセチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン209

209e (150mg、0.24mmol) 及び水酸化リチウム (58mg、2.4mmol) のi-プロパノール/THF (1:1、4mL) 及び水 (1mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、水 (4mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2×10mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、209 (75mg、53%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  583.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, T=80°C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.99-3.86 (m, 重複, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H).

# 【0611】

(実施例210a)

4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルボン酸210a



4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド108a (500mg、1.46mmol)、tert-ブチルアルコール (20mL) 及びジクロロメタン (5mL) の混合物に、2-メチル-2-ブテン (3066mg、43.8mmol) を加えた。NaClO<sub>2</sub> (263mg、2.92mmol)

及び  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (683 mg、4.38 mmol) の水溶液 (8 mL) を  $-10^\circ\text{C}$  で滴下添加し、反応混合物を  $-10^\circ\text{C}$  で終夜撹拌した。これを減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (4 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で脱水し、濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC で精製して、210a (315 mg、60%) を淡黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 360.1$

#### 【0612】

(実施例 210b)

2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- [1-メチル-5- ( {5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-カルボン酸 210b

還流冷却器を装着した 25 mL の丸底フラスコに、210a (400 mg、1.1 mmol)、(S)-1-メチル-3- (5- (2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) アミノ-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 191j (536 mg、1.1 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (81 mg、0.11 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (466 mg、2.2 mmol)、酢酸ナトリウム (216 mg、2.2 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.2 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 3 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を 1:3 石油/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、210b を黄色固体として得た (306 mg、41%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 679.3$

#### 【0613】

(実施例 210)

2- (7, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-3-イル) -4- [1-メチル-5- [ [5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] ピリジン-3-カルボキサミド 210

25 mL の丸底フラスコに、210b (300 mg、0.44 mmol)、トリエチルアミン (1 mL)、DMA P (5 mg、0.040 mmol)、HATU (250 mg、0.66 mmol) 及び DMF (10 mL) を仕込んだ。混合物を室温で 0.5 時間撹拌した。次いで 37% アンモニア水溶液 (15 mL) をゆっくり加え、反応物を室温で更に 2.5 時間撹拌した。混合物を水 20 mL で処理し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、210 (98 mg、33%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 678.3$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.12-4.11 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.93 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)

#### 【0614】

(実施例 211)

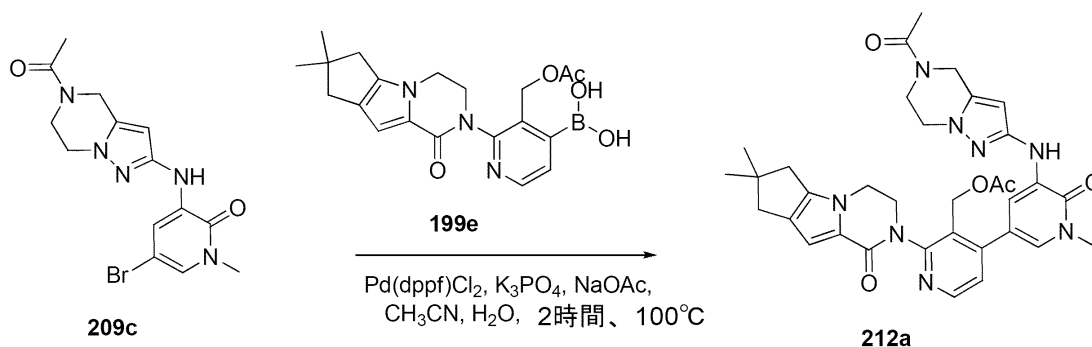
2- (7, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-3-イル) -N-メチル-4- [1-メチル-5- [ [5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] ピリジン-3-カルボキサミド 211

丸底フラスコに、2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>〕ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル〕-4-〔1-メチル-5- (〔5- (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル) アミノ〕-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸 210b (300mg、0.44mmol)、トリエチルアミン (1mL)、DMA P (5mg、0.040mmol)、HATU (250mg、0.66mmol) 及びDMF (10mL) を仕込んだ。混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いでCH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (27mg、0.88mmol) をゆっくり加え、反応物を室温で更に2.5時間攪拌した。混合物を水 (20mL) で処理し、ジクロロメタン (20mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、211 (106mg、35%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 692.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 重複, 4H), 2.37-2.36 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0615】

(実施例 212a)

〔4-〔5- (〔5-アセチル-4H, 6H, 7H-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イル〕アミノ)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-イル〕-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>〕ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル〕ピリジン-3-イル〕メチルアセテート 212a



還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、3- (5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イルアミノ)-5-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン 209c (185mg、0.50mmol)、〔3-〔(アセチルオキシ)メチル〕-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>〕ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル〕ピリジン-4-イル〕ボロン酸 199e (200mg、0.50mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41mg、0.050mmol)、酢酸ナトリウム (82mg、1.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212mg、1.0mmol)、水 (0.5mL) 及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、212a (180mg、56%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 639.3

## 【0616】

(実施例 212)

3-〔4-〔5-〔(5-アセチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔1, 5-a〕

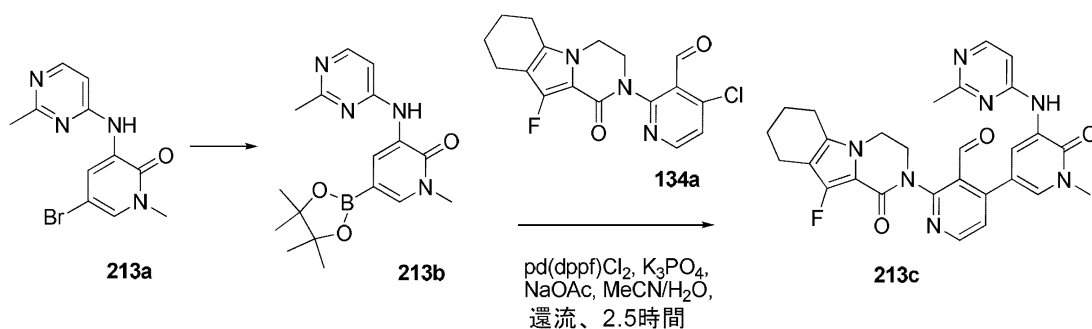
ピラジン-2-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン 212

212a (180 mg、0.28 mmol) 及び水酸化リチウム (67 mg、2.8 mmol) の i-プロパノール/THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、水 (4 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、212 (70 mg、42%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  597.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, T=80℃, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 3H), 4.00-3.99 (m, 3H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

#### 【0617】

(実施例 213a)

5-ブromo-1-メチル-3-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 213a



実施例 196 に記載した手順に従い、2-メチルピリミジン-4-アミン (2.0 g、18.3 mmol) 及び 3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (9.6 g、36 mmol) を反応させて、213a を黄色固体として得た (2.3 g、43.4%)。MS:  $[M+H]^+$  295.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

#### 【0618】

(実施例 213b)

1-メチル-3-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 213b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、ビス(ピナコラト)ジボロン (689 mg、2.61 mmol)、1, 4-ジオキサン (30 mL)、213a (307 mg、1.04 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 mg、0.050 mmol)、X-phos (48 mg、0.10 mmol) 及び酢酸カリウム (305 mg、3.12 mmol) を仕込んだ。混合物を 65℃で6時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、213b (300 mg、84%) を茶褐色固体として得た。MS:  $[M+H]^+$  342.2

#### 【0619】

(実施例 213c)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド 213c

10

20

30

40

50

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c (150 mg、0.43 mmol)、213b (147 mg、0.43 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg、0.043 mmol)、酢酸ナトリウム (71 mg、0.86 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (182 mg、0.86 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (15 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2.5時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、213cを黄色固体として得た (130 mg、57%)。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 528.2。

# 【0620】

(実施例213)

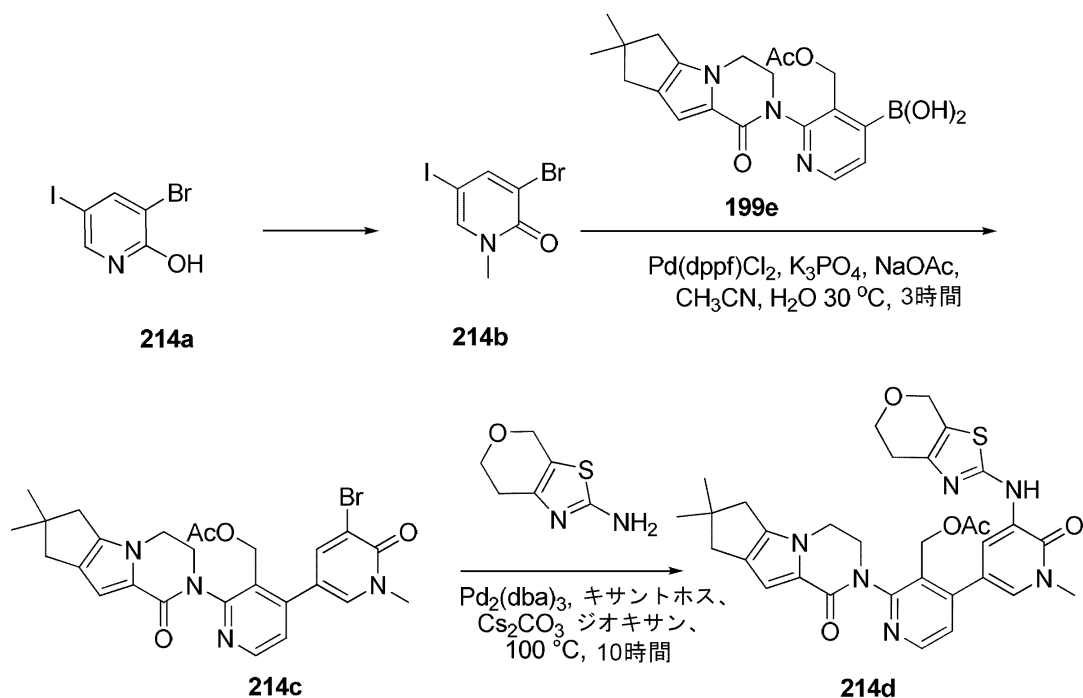
10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン213

213c (120 mg、0.23 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (26 mg、0.69 mmol) を加えた。反応混合物を20分間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。次いでこれをジクロロメタン (3×20 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、213 (62 mg、44%) を白色固体として得た。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 530.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H)。

# 【0621】

(実施例214a)

3-ブロモ-5-ヨードピリジン-2-オール214a



磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、アセトニトリル(50 mL)、トリフルオロ酢酸(10 mL)、3-ブロモピリジン-2-オール(4.0 g、11.56 mmol)及びN-ヨードスクシンイミド(5.2 g、11.56 mmol)を仕込んだ。混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を水(100 mL)で希釈し、得られた白色固体を濾取して、214a(6.6 g、96%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 300$

# 【0622】

(実施例214b)

3-ブロモ-5-ヨード-1-メチルピリジン-2(1H)-オン214b

磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、DMF(50 mL)、214a(6.0 g、20.0 mmol)、ヨードメタン(4.26 g、30.0 mmol)及び $K_2CO_3$ (5.52 g、40.0 mmol)を仕込んだ。混合物を室温で2時間攪拌し、水(200 mL)で希釈した。得られた白色固体を濾取して、214b(5.97 g、95%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 314$

# 【0623】

(実施例214c)

[4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチルアセテート214c

磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、214b(1.57 g、5.0 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(1.98 g、5.0 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (205 mg、0.25 mmol)、 $K_3PO_4$ (2.12 g、10.0 mmol)、酢酸ナトリウム(820 mg、10.0 mmol)、アセトニトリル(45 mL)及び水(1 mL)を仕込んだ。系を排気し、 $N_2$ で再充填した。反応混合物を30℃で3時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、214c(580 mg、22%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 539.2$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

# 【0624】

(実施例214d)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4H,6H,7H-ピラノ[4,3-d][1,3]チアゾール-2-イル)アミノ]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート214d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(10 mL)、214c(150 mg、0.28 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (27 mg、0.030 mmol)、キサントホス(35 mg、0.060 mmol)及び炭酸セシウム(183 mg、0.56 mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で10時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、214d(89 mg、52%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 615.2$

## 【0625】

(実施例214)

3-[4-[5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン214

214d (89 mg、0.14 mmol)、水酸化リチウム (35 mg、1.45 mmol) 及び水/THF/i-プロパノール (3 mL/5 mL/5 mL) の混合物を、30℃で2時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、214 (45 mg、50%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  573.2.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.01 (s, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 3H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

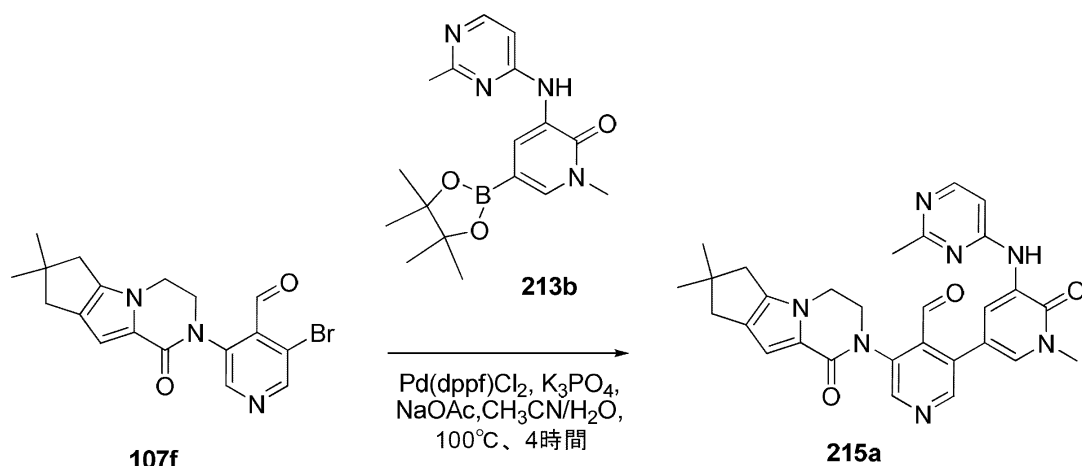
10

## 【0626】

(実施例215a)

3-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-5-{1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-4-カルバルデヒド215a

20



30

密封管に、3-ブromo-5-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-ピリジン-4-カルバルデヒド107f (210 mg、0.54 mmol)、1-メチル-3-(ピリミジン-4-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オン213b (177 mg、0.54 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg、0.050 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg、1.0 mmol) 及び酢酸ナトリウム (85 mg、1.0 mmol)、アセトニトリル (8 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、215a (150 mg、53%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  524.2.

40

## 【0627】

(実施例215)

3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-

50

4-イル) アミノ] - 6-オキソ-3-ピリジル] - 3-ピリジル] - 7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン 215

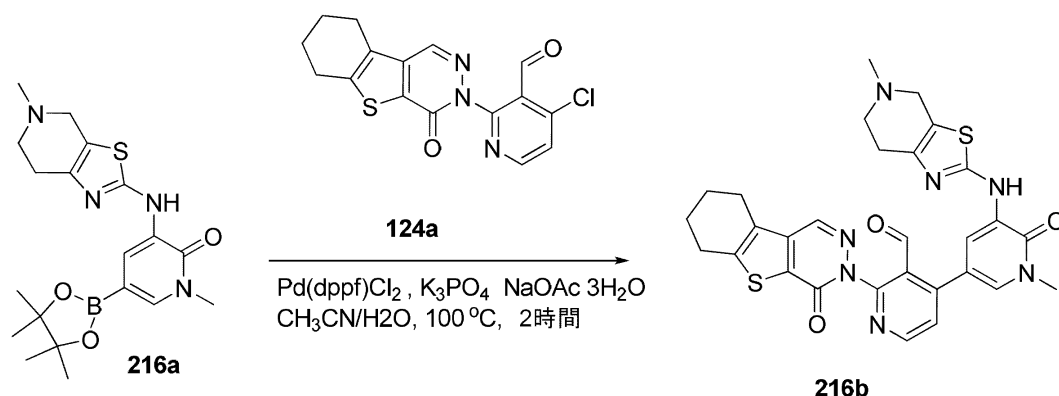
215a (150mg、0.28mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (20mg、0.50mmol) のメタノール (5mL) 中混合物を、25℃で0.2時間攪拌した。混合物を水 (5mL) によりクエンチし、真空で蒸発させた。残留物を酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、215 (80mg、53%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

10

# 【0628】

(実施例 216a)

1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 216a



20

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 203b (997mg、2.8mmol) をジオキサン (50mL) に溶解し、続いてビス(ピナコラト)ジボロン (3.0g、12.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (128mg、0.14mmol)、X-phos (134mg、0.28mmol) 及び酢酸カリウム (823mg、8.4mmol) を加えた。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を圧力下に濃縮し、残留物を石油エーテル (2×10mL) で洗浄して、216aを黄色固体として得 (968mg、86%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 403.2

30

# 【0629】

(実施例 216b)

4-[1-メチル-5-(5-メチル-4H, 6H, 7H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 216b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した丸底フラスコに、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (138mg、0.40mmol)、216a (240mg、0.60mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20mg、0.020mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180mg、0.80mmol)

50



1)、酢酸ナトリウム三水和物(120mg、0.80mmol)、水(6滴)及びアセトニトリル(15mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いで、これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を25:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、216bを黄色固体として得た(100mg、45%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  586.2。

### 【0630】

(実施例216)

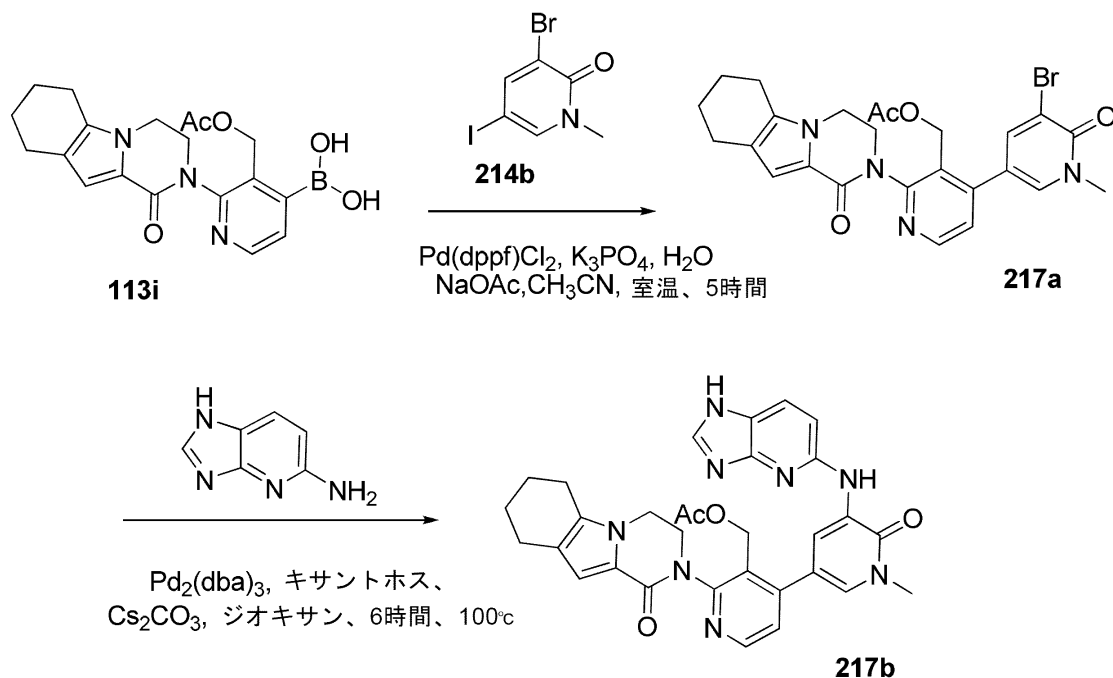
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン216

216b(100mg、0.15mmol)のメタノール(6mL)中溶液に、NaBH<sub>4</sub>(18mg、0.45mmol)を加えた。反応混合物を30℃で1時間攪拌し、ブライン(10mL)でクエンチした。次いでこれを減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン(2×20mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、216を白色固体として得た(40mg、40%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  588.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H).

### 【0631】

(実施例217a)

(4-(5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート217a



磁気攪拌機を装着した密封管に、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(766mg、2.0mmol)、3-ブromo-5-ヨード-1-メチルピリジン-2(1H)-オン214b(626mg、2.0m

mol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(164mg、0.20mmol)、酢酸ナトリウム(328mg、4.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(848mg、4.0mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を室温で5時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を50:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、217a(700mg、67%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 525.2

# 【0632】

(実施例217b)

(4-(5-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート217b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、217a(158mg、0.30mmol)、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン(80mg、0.60mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(27mg、0.030mmol)、キサントホス(35mg、0.061mmol)、炭酸セシウム(200mg、0.60mmol)及び1,4-ジオキサン(5mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で6時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を30:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、217b(40mg、23%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579.4

# 【0633】

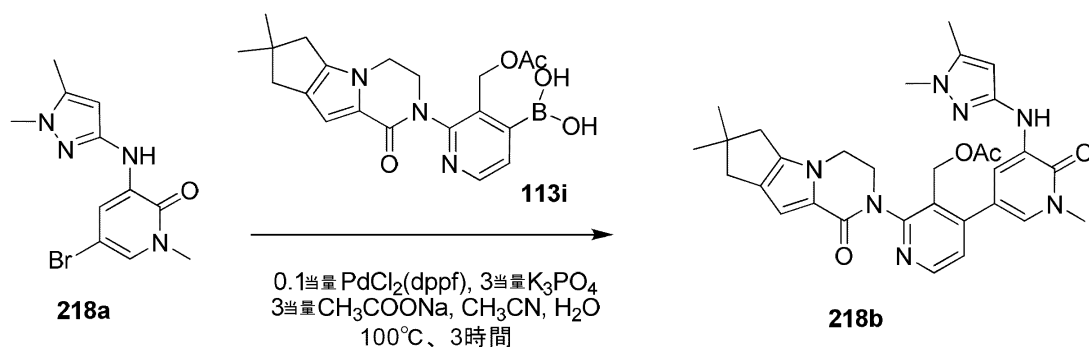
(実施例217)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン217  
217b(40mg、0.070mmol)及び水酸化リチウム(26mg、0.70mmol)のi-プロパノール／THF(1:1、4mL)及び水(1mL)中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を水及び酢酸エチルで希釈した。水相を分離し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、217(15mg、40%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 537.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 8.91-8.64 (m, 2H), 8.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19-8.06 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.5-4.40 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H).

# 【0634】

(実施例218a)

5-ブromo-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン218a



5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン(2.8g、9.9mmol)の無水DMF(10mL)中溶液を、窒素下撹拌しながらNaHの鉱油中60%分散液(0.51g、13mmol)で処理した。発泡後、反応物を更に30分間撹拌した。この時点で、反応物を窒素下撹拌を続けながら2時間ヨードメタン(0.98g、7.0mmol)で処理した。水(50mL)をゆっくり加え、混合物を濾過した。濾液を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を3:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、218a(0.70g、24%)を得た。MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 297$ 。

#### 【0635】

(実施例218b)

(4-{5-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート218b

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、218a(130mg、0.44mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e(175mg、0.44mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(36mg、0.044mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(343mg、1.32mmol)、酢酸ナトリウム(108mg、1.32mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、218bを赤色固体として得た(103mg、42%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 570.2$

#### 【0636】

(実施例218)

3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン218

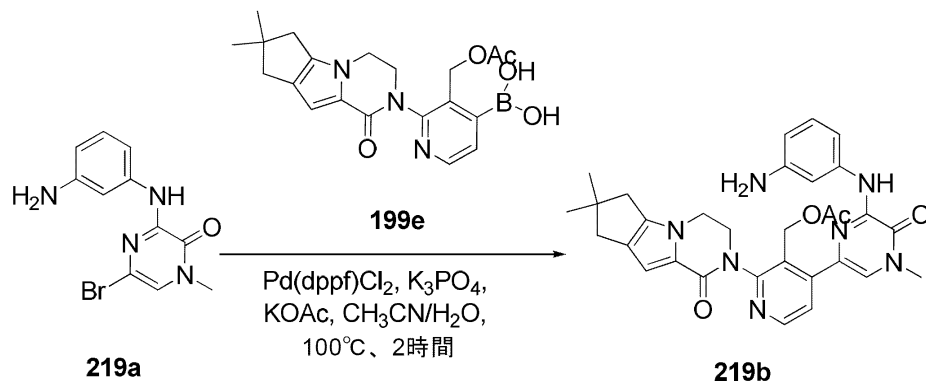
218b(103mg、0.17mmol)、水酸化リチウム(42mg、1.75mmol)、THF(3mL)、i-プロパノール(2mL)及び水(1mL)の混合物を、室温で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水(4mL)で希釈した。次いでこれをジクロロメタン(10mL×2)で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、218(29mg、48%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 528.4$ 。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.89(s, 1H), 4.97(s, 1H)

), 4.48-4.39 (m, 2 H), 4.24-4.16 (m, 3 H), 3.86-3.84 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.62-2.56 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H).

【0637】

(実施例219a)

3-(3-アミノフェニルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン219a



3, 5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン(536 mg、2.0 mmol)及びベンゼン-1, 3-ジアミン(324 mg、3.0 mmol)のイソプロパノール(18 mL)中溶液に、トリエチルアミン(2.8 mL)を加えた。反応混合物を80℃で終夜撹拌した。次いで混合物を減圧下に蒸発させて、219a(480 mg、81%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 295.0

【0638】

(実施例219b)

(4-{6-[(3-アミノフェニル)アミノ]-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル}-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート219b

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、219a(480 mg、1.62 mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e(1.61 g、4.05 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(134 mg、0.162 mmol)、酢酸カリウム(318 mg、3.24 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(706 mg、3.24 mmol)、アセトニトリル(20 mL)及び水(8滴)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を20:1酢酸エチル/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、219b(354 mg、38%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568.3

【0639】

(実施例219)

3-[4-[6-(3-アミノアニリノ)-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン219  
219b(283.5 mg、0.50 mmol)及び水酸化リチウム一水和物(630 mg、15.0 mmol)のi-プロパノール/THF(1:1、8 mL)及び水(2 mL)中混合物を、35℃で0.5時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を水(3 mL)で希釈した。次いでこれをジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、219(170 mg、79%)を淡黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526.4. <sup>1</sup>H NMR

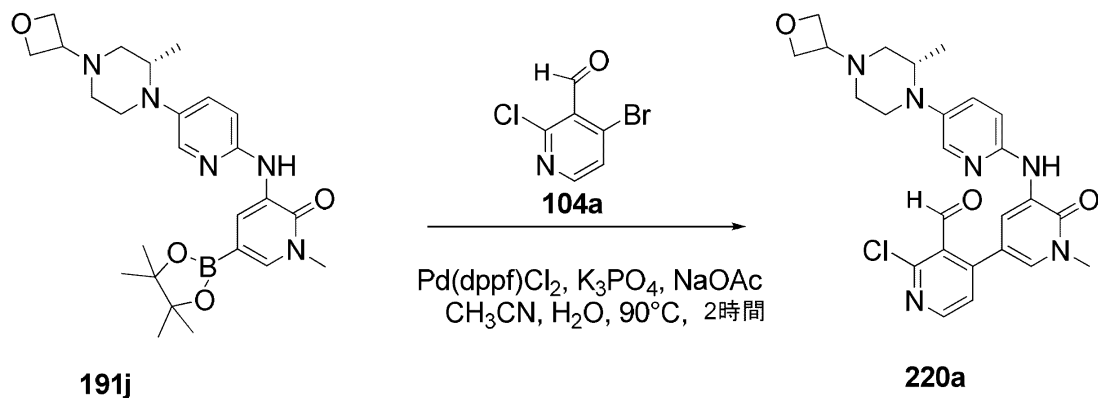
(500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.24-6.22 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

【0640】

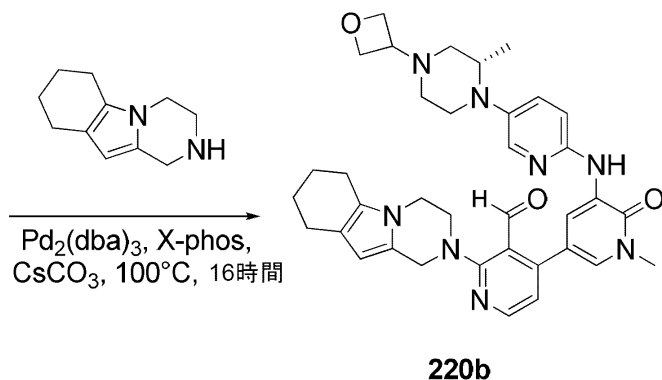
(実施例 220a)

(S)-2-クロロ-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド 220a

10



20



30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 191j (1.5 g、1.0当量、3.11 mmol)、4-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド 104a (1.02 g、1.5当量、4.67 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (130 mg、0.05当量、0.16 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.32 g、2当量、6.22 mmol)、酢酸ナトリウム (510 mg、2.0当量、6.22 mmol)、アセトニトリル (35 mL) 及び水 (1.0 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90°Cで2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50:1ジクロロメタン／エタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、220a (1.1 g、71%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 495.3。

40

【0641】

50

(実施例 220b)

(S)-2-(3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジニン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ニコチンアルデヒド 220b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、220a (300mg、1.0当量、0.61mmol)、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-オクタヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール (128mg、1.2当量、0.73mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55mg、0.1当量、0.060mmol)、X-Phos (30mg、0.1当量、0.060mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390mg、2.0当量、1.22mmol) 及びジオキサン (15.0mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/EtOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、220b (100mg、26%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 635.3。

【0642】

(実施例 220)

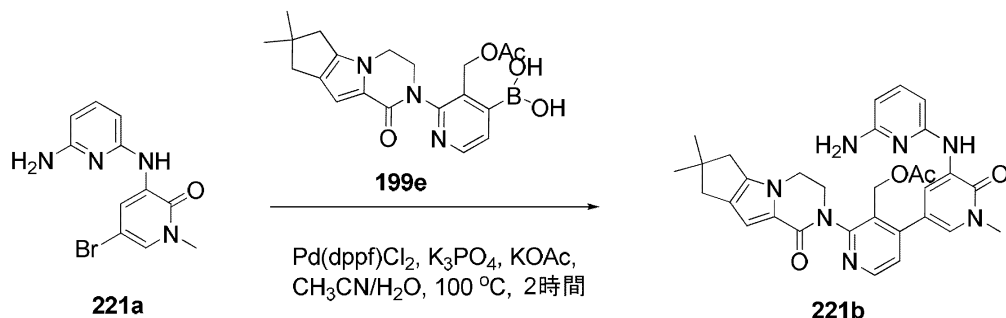
5-[2-(3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]インドール-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-3-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジニン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-2-オン 220

50mLの一口丸底フラスコに、220b (100mg、1.0当量、0.15mmol)、NaBH<sub>4</sub> (30mg、5.0当量、0.75mmol)、メタノール (5mL) 及びジクロロメタン (5mL) を仕込んだ。混合物を0℃で10分間攪拌し、水 (5mL) でクエンチした。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、標題化合物 (10mg、10%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637.5。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.36-5.35 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 6H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0643】

(実施例 221a)

3-[(6-アミノピリジン-2-イル)アミノ]-5-ブロモ-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 221a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (20mL)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (1.06g、4.0mmol)、ピリジン-2, 6-ジアミン (872mg、8.0mmol)

、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (732 mg、0.80 mmol)、キサントホス (462.4 mg、0.80 mmol) 及び炭酸セシウム (2.6 g、8.0 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で1時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を20:1酢酸エチル／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、221a (570 mg、48%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 295.0$

#### 【0644】

(実施例221b)

(4- {5- [(6-アミノピリジン-2-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 221b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、221a (354 mg、1.2 mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-2(6H)-イル) ピリジン-4-イル) ボロン酸199e (1.20 g、3.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (99 mg、0.12 mmol)、酢酸カリウム (235 mg、2.4 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (532 mg、2.4 mmol)、アセトニトリル (12 mL) 及び水 (10 滴) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を30:1酢酸エチル／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、221b (210 mg、31%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 568.3$

#### 【0645】

(実施例221)

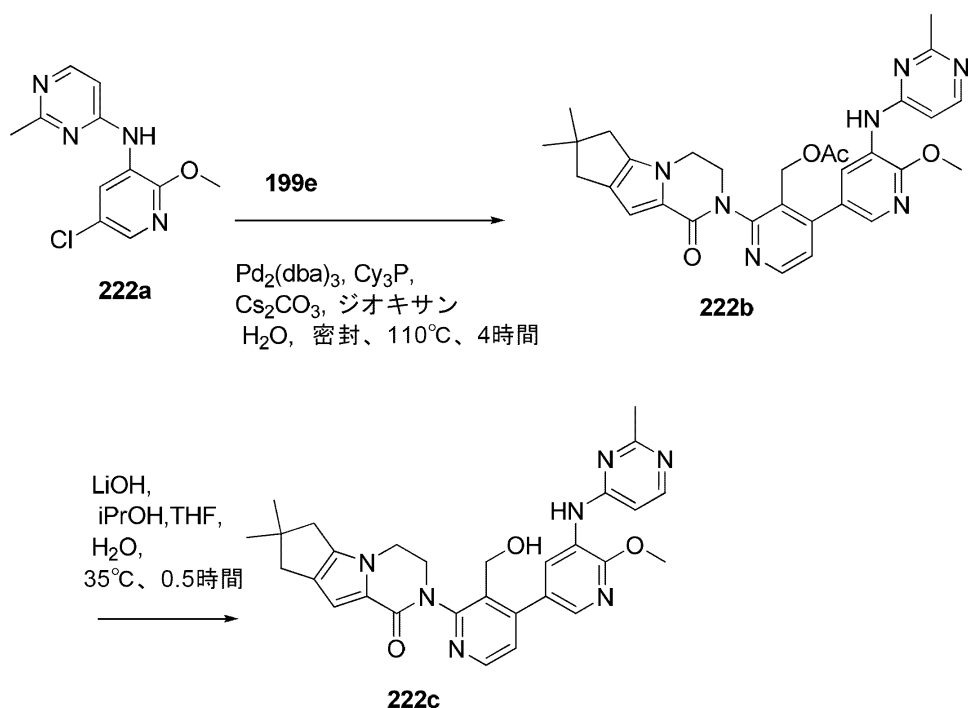
3- [4- [5- [(6-アミノ-2-ピリジル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 221

221b (181 mg、0.32 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (148 mg、3.2 mmol) のi-プロパノール／THF (1:1、6 mL) 及び水 (1.5 mL) 中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、221 (82 mg、49%) を淡黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 526.3$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.79 (bs, 2H), 5.07 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.90 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

#### 【0646】

(実施例222a)

N-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-アミン 222a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (30 mL)、3-ブromo-5-クロロ-2-メトキシピリジン (865 mg、3.9 mmol)、2-メチルピリミジン-4-アミン (327 mg、3.0 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (275 mg、0.30 mmol)、キサントホス (173.4 mg、0.30 mmol) 及び炭酸セシウム (1.96 g、6.0 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を5:1酢酸エチル／石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、222a (555 mg、74%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 251.0$

20

【0647】

(実施例222b)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{6-メトキシ-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート 222b

磁気攪拌機を装着した密封管に、222a (550 mg、2.2 mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4, 5]ピロロ-[1, 2-a]ピラジン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e (2.18 g、5.5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (201 mg、0.22 mmol)、トリシクロヘキシルホスピン (84 mg、0.30 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.43 g、4.4 mmol)、ジオキサン (12 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110°Cで4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を30:1酢酸エチル／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、222b (310 mg、25%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 568.6$

40

【0648】

(実施例222c)

10-[3-(ヒドロキシメチル)-4-{6-メトキシ-5-[(2-メチルピリミジ

50



ン-4-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} ピリジン-2-イル] -4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-9-オン 222c

222b (283. 5mg、0. 50mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (630mg、15. 0mmol) のi-プロパノール/THF (1: 1、10mL) 及び水 (2. 5mL) 中混合物を、35℃で0. 5時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を水 (3mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮して、222c (240mg、92%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526. 2

【0649】

10

(実施例222)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 222

222c (226mg、0. 43mmol) のジオキサン (8mL) 中溶液に、濃HCl (1. 1mL) を加えた。反応物を100℃で1時間攪拌した。次いで混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を導入することによりpHを7. 0に調節した。これをジクロロメタン (3×20mL) で抽出し、合わせた抽出物を減圧下に蒸発させた。得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、222 (30mg、14%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

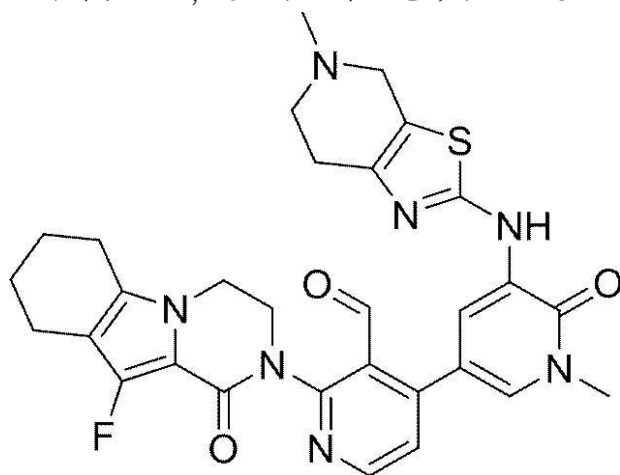
20

【0650】

(実施例223a)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ニコチンアルデヒド 223a

30



223a

40

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、1-メチル-3-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 216a (200mg、0. 50mmol)、4-クロロ-2-

50

10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ニコチンアルデヒド 134c (174mg、0.50mmol)、 $K_3PO_4$  (212mg、1.0mmol)、酢酸ナトリウム (82mg、1.0mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (21mg、0.025mmol) 及びアセトニトリル/水 (15/1mL) を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これを $N_2$  保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50mL) 及び水 (50mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (70/1~30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、223a (167mg、57%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  588.1

# 【0651】

(実施例223)

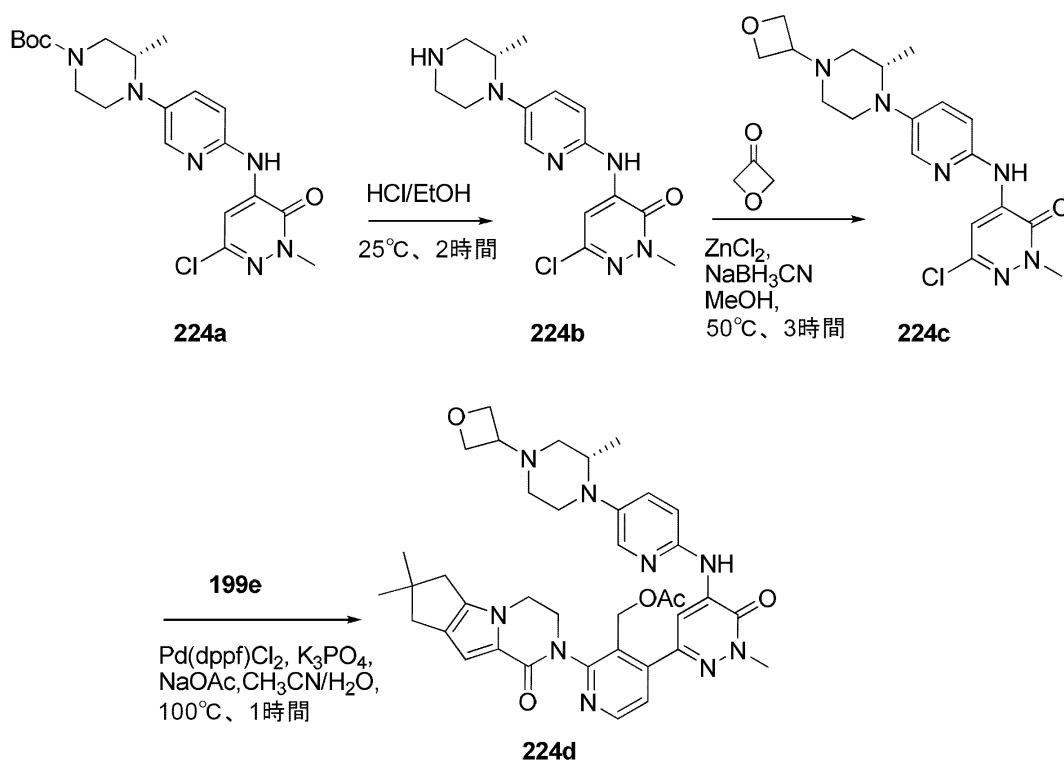
10-フルオロ-2- [3- (ヒドロキシメチル)-4- [1-メチル-5- [ (5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 223

化合物223a (160mg、0.27mmol) をメタノール (30mL) に溶解し、続いて $NaBH_4$  (31mg、0.82mmol) を0℃で加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次いで水 (10mL) でクエンチした。これを減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (3×30mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、223 (56mg、35%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  590.2.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.93 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H).

# 【0652】

(実施例224a)

(S)-tert-ブチル4- (6- (6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ) ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 224a



10

20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、(S)-tert-ブチル4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート191f (2.5 g、8.5 mmol)、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (2.2 g、10.0 mmol)、キサントホス (240 mg、0.40 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (360 mg、0.40 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.5 g、17 mmol)及び1,4-ジオキサン (100 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2.5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(40:1~30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、224aを淡黄色固体として得た(3.2 g、86%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 435.1。

30

## 【0653】

(実施例224b)

(S)-6-クロロ-2-メチル-4-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン224b

224a (3.0 g、6.9 mmol)及び4.0 M HCl/エタノール(20 mL)の混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで混合物を減圧下に濃縮して、粗製の224bを黄色固体として得(2.5 g、98%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 335.1。

## 【0654】

(実施例224c)

(S)-6-クロロ-2-メチル-4-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン224c

224b (2.3 g、6.8 mmol)、オキセタン-3-オン (1.4 g、20.0 mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN (620 mg、10 mmol)及び塩化亜鉛(1.36 g、10 mmol)のメタノール(20 mL)中混合物を、50℃で3時間攪拌した。混合物を水(40 mL)に加え、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、224c (2.0

50

g、75%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 391.2$ 。

# 【0655】

(実施例224d)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-({5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート224d

磁気攪拌機を装着した密封管に、224c(200mg、0.50mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(240mg、0.60mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(18mg、0.025mmol)、酢酸ナトリウム(74mg、0.90mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(191mg、0.90mmol)及びアセトニトリル/水(6:1、3.5mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、224d(180mg、51%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 708.3$ 。

# 【0656】

(実施例224)

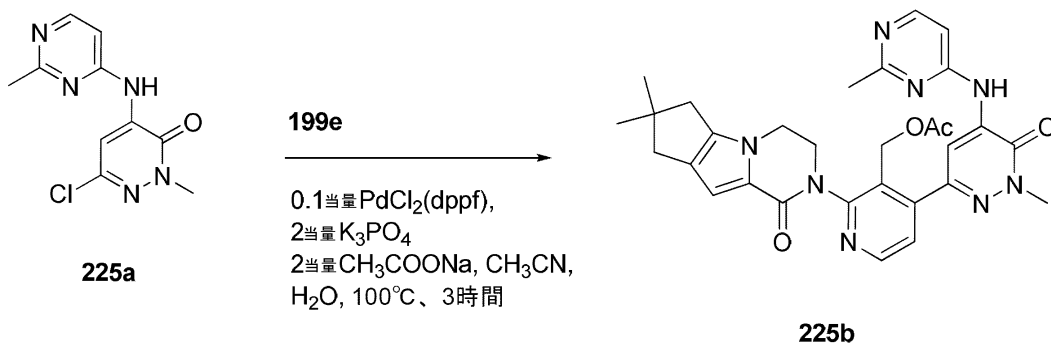
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン224

224d(180mg、0.25mmol)及び水酸化リチウム(72mg、3.0mmol)のi-プロパノール/THF(5/3mL)及び水(2mL)中混合物を、35℃で0.2時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を水/アセトニトリル中0.3%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>で溶離する逆相Combiflushにより精製して、224(54mg、33%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 666.3$ . <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.29(s, 1H), 8.52(d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.43-7.42(m, 2H), 7.40-7.39(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.77-4.75(m, 1H), 4.57-4.55(m, 3H), 4.48-4.47(m, 1H), 4.43-4.41(m, 2H), 4.28-4.26(m, 1H), 4.19-4.18(m, 2H), 3.88-3.86(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.38-3.37(m, 1H), 3.21-3.19(m, 1H), 2.98-2.96(m, 1H), 2.64-2.62(m, 1H), 2.58-2.56(m, 2H), 2.42-2.41(m, 3H), 2.26-2.25(m, 1H), 2.11-2.09(m, 1H), 1.21(s, 6H), 0.98(d, J = 5.5 Hz, 3H)。

# 【0657】

(実施例225a)

6-クロロ-2-メチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン225a



還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、2-メチルピリミジン-4-アミン(330 mg、3.03 mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(675 mg、3.03 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(274 mg、0.30 mmol)、キサントホス(143 mg、0.30 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2960 mg、9.09 mmol)及びジオキサン(40 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで終夜加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、225aを黄色固体として得た(560 mg、73%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252.1

【0658】

(実施例225b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート225b

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、225a(200 mg、0.80 mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e(318 mg、0.80 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(65.3 mg、0.080 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(624 mg、2.4 mmol)、酢酸ナトリウム(200 mg、2.4 mmol)、アセトニトリル(10 mL)及び水(0.5 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、225bを赤色固体として得た(150 mg、47%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569.3

【0659】

(実施例225)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン225

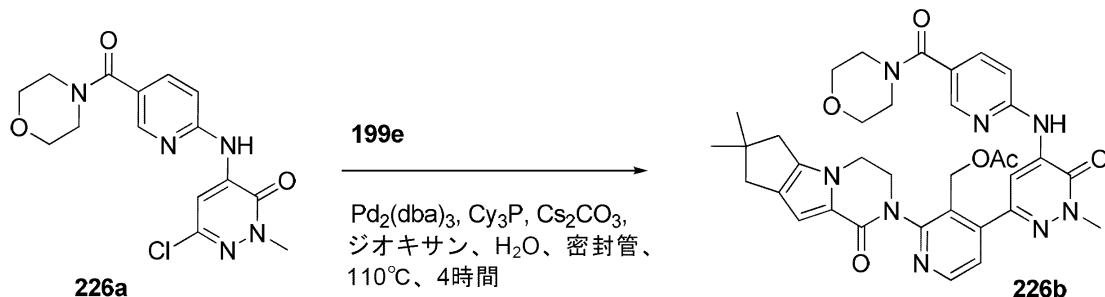
225b(120 mg、0.21 mmol)、水酸化リチウム(59 mg、2.11 mmol)、THF(6 mL)、i-プロパノール(4 mL)及び水(2 mL)の混合物を、室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水(3 mL)で希釈した。次いでこれをジクロロメタン(2×10 mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、225を白色固体として得た(29 mg、48%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 527.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.82(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.54(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34(d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.56(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.87

(t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 4.67 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 3.93 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.62-2.58 (m, 2 H), 2.50-2.49 (m, 溶媒ピークに隠れている, 2H), 2.40 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H).

# 【0660】

(実施例226a)

6-クロロ-2-メチル-4-({5-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン226a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(40mL)、(6-アミノピリジン-3-イル)(モルホリン)メタノン111a(2.07g、10.0mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(3.35g、15.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(915mg、1.0mmol)、キサントホス(578mg、1.0mmol)及び炭酸セシウム(6.52g、20mmol)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で8時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×20mL)で洗浄した。合わせた濾液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮して、226a(2.45g、51%)を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 350.1

# 【0661】

(実施例226b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-({5-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート226b

磁気攪拌機を装着した密封管に、226a(279mg、0.80mmol)、(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート199e(1.53g、3.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(73.2mg、0.080mmol)、トリシクロヘキシルホスピン(44.6mg、0.16mmol)、炭酸セシウム(521.6mg、1.6mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(8滴)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で4時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を40:1酢酸エチル／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、226bを黄色固体として得た(120mg、23%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667.3

# 【0662】

(実施例226)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピ

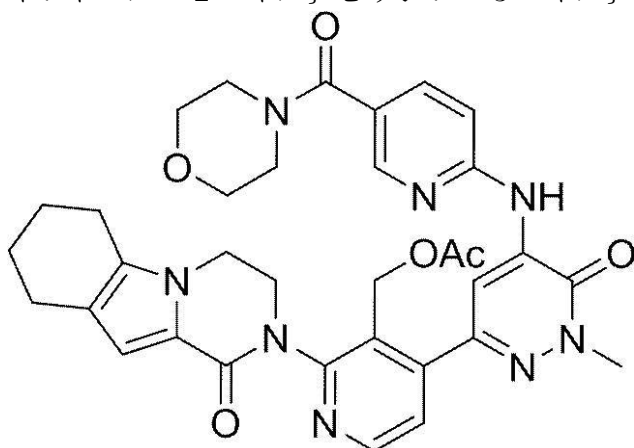
ロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 226

226b (120 mg、0.18 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (227 mg、5.4 mmol) の *i*-プロパノール/THF/水 (3 mL/3 mL/2 mL) 中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、226を白色固体として得た (53 mg、47%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  625.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 重複, 8H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

【0663】

(実施例227a)

{4-[1-メチル-5-( {5-[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル]-2-{1-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2-イル} ピリジン-3-イル} メチルアセテート 227a



227a

磁気攪拌機を装着した密封管に、6-クロロ-2-メチル-4-( {5-[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} アミノ)-2, 3-ジヒドロピリダジン-3-オン 226a (244 mg、0.70 mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ピリジン-4-イルボロン酸 113i (558 mg、1.5 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (64 mg、0.070 mmol)、トリシクロヘキシルホスピン (39 mg、0.14 mmol)、炭酸セシウム (456 mg、1.4 mmol)、1, 4-ジオキサン (7 mL) 及び水 (6 滴) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で4時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を40:1酢酸エチル/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、227aを黄色固体として得た (290 mg、63%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  653.3

【0664】

(実施例227)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[ [5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル] アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-

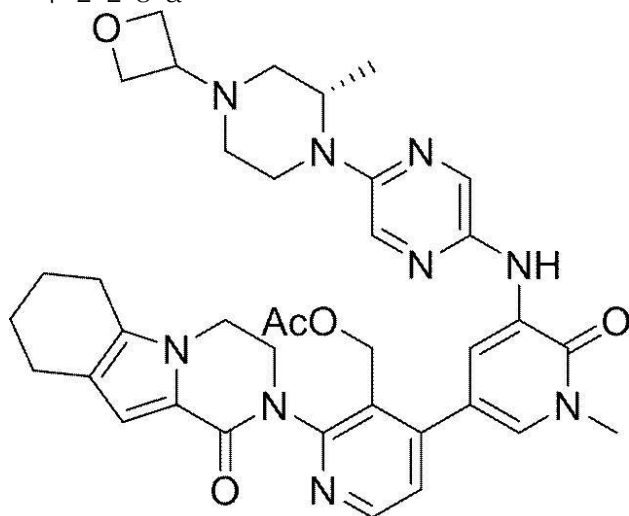
1-オン 227

227a (131 mg、0.20 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (120 mg、2.0 mmol) の i-プロパノール/THF/水 (4 mL/4 mL/2 mL) 中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、227を白色固体として得た (75 mg、62%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  611.2.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 重複, 8H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 4H).

【0665】

(実施例 228a)

(S) - (4 - (1 - メチル - 5 - (5 - (2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル - アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 (1H) - イル) ピリジン - 3 - イル) メチルアセテート 228a



228a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、(S) - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - (5 - (2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル - アミノ) ピリジン - 2 (1H) - オン (90 mg、0.21 mmol) 191i、3 - (アセトキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4, 6, 7, 8, 9 - ヘキサヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 (1H) - イル) ピリジン - 4 - イルボロン酸 113i (80.4 mg、0.21 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17.2 mg、0.021 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg、0.42 mmol)、酢酸ナトリウム (57.1 mg、0.42 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (30 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール (50:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、228aを茶褐色固体として得た (60 mg、42%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  694.3.

【0666】

(実施例 228)



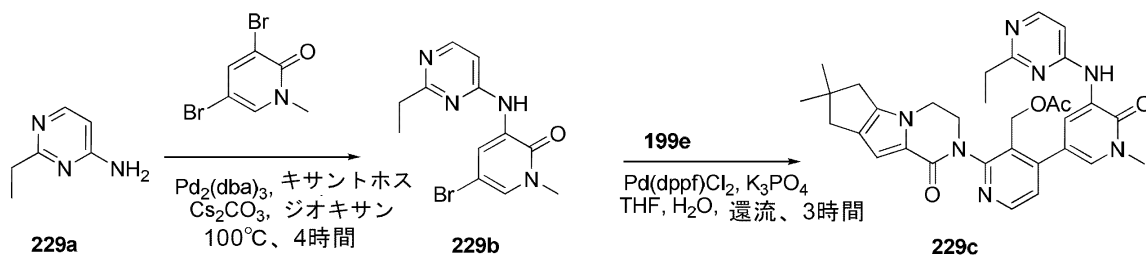
2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン 228

228a (50 mg、0.070 mmol) 及び水酸化リチウム (43 mg、1.8 mmol) の i-プロパノール/THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、35℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、228 (10 mg、21%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  652.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 重複, 4H) 4.25-4.17 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 重複, 3H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.12 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).

#### 【0667】

(実施例 229a)

2-エチルピリミジン-4-アミン 229a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、2-クロロピリミジン-4-アミン (2.60 g、20.0 mmol)、トリエチルボラン (20.0 mL、THF中1.0 M、20.0 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (816 mg、1.0 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (13.0 g、40.0 mmol)、水 (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を14時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、229aを黄色固体として得た (600 mg、24%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  124.3

#### 【0668】

(実施例 229b)

5-プロモ-3-(2-エチルピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 229b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、229a (246 mg、2.0 mmol)、3,5-ジプロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (534 mg、2.0 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg、0.20 mmol)、キサントホス (231 mg、0.40 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.30 g、4.0 mmol) 及び1,4-ジオキサン (20 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で4時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、229bを灰白色固体として得た (308 mg、50%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  309.1

#### 【0669】

(実施例 229c)

10

20

30

40

50

(2'- (7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (6H) -イル) -5- ( (2-エチルピリミジン-4-イル) アミノ) -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ- [3, 4'-ビピリジン] -3'-イル) メチルアセテート 229c

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、229b (277mg、0.90mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (6H) -イル) ピリジン-4-イル) ボロン酸199e (358mg、0.90mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74mg、0.090mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381mg、1.80mmol)、水(2mL)及びテトラヒドロフラン(20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を3時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、229cを白色固体として得た(291mg、50%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 582.4

#### 【0670】

(実施例229)

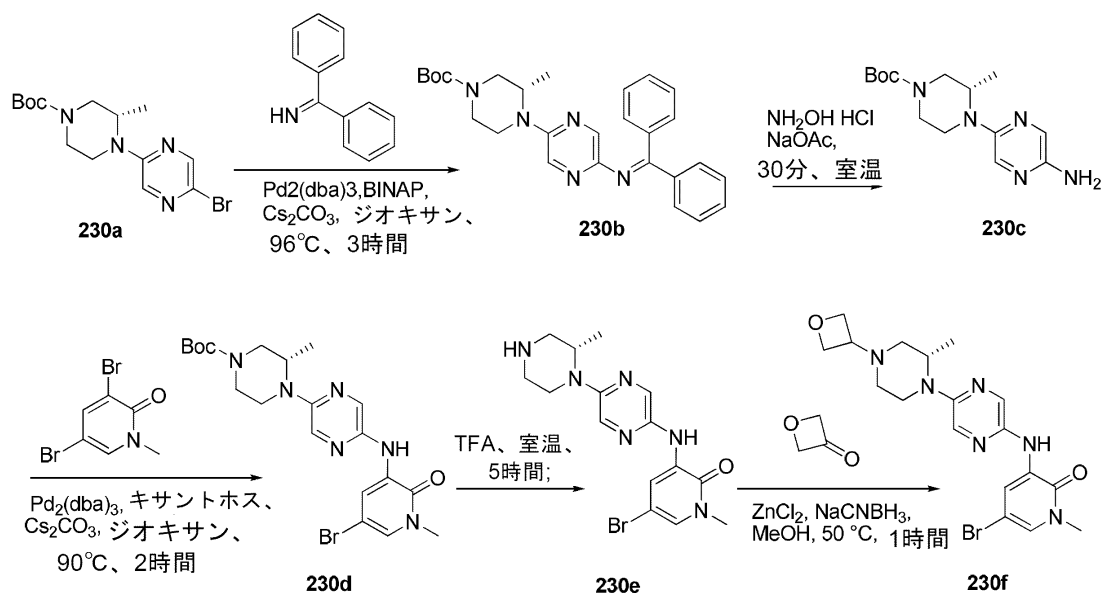
3-[4-[5-[(2-エチルピリミジン-4-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 229

229c (291mg、0.45mmol) のテトラヒドロフラン(10mL)及び水(2mL)中溶液に、水酸化リチウム(48mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、229 (165mg、61%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 重複, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22-1.20 (m, 重複, 9H).

#### 【0671】

(実施例230a)

(S)-tert-ブチル4-(5-ブロモピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 230a



10

(S)-tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (6.0 g、30 mmol) 及び 2,5-ジブromoピラジン (14.1 g、60 mmol) の混合物を、80℃で15時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、石油エーテル／酢酸エチル (10:1~2:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230aを黄色固体として得た (1.14 g、19%)。MS:  $[M+H]^+$  359.1。

20

【0672】

(実施例 230b)

(S)-tert-ブチル 4-(5-(ジフェニルメチレンアミノ)ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 230b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、230a (2.6 g、7.3 mmol)、ジフェニルメチレンジアミン (1.3 g、7.3 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (669 mg、0.73 mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (968 mg、1.46 mmol)、 $Cs_2CO_3$  (4.7 g、14.6 mmol) 及び1,4-ジオキサン (40 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を96℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテル／酢酸エチル (10:1~3:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230bを赤色油状物として得た (3.3 g、75%)。MS:  $[M+H]^+$  458.3。

30

【0673】

(実施例 230c)

(S)-tert-ブチル 4-(5-アミノピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 230c

40

230b (3.3 g、7.2 mmol) のメタノール (25 mL) 中溶液に、酢酸ナトリウム (708 mg、8.6 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (907 mg、8.6 mmol) を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した。次いでこれを真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール (50:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230cを黄色油状物として得た (1.35 g、64%)。MS:  $[M+H]^+$  294.3。

【0674】

(実施例 230d)

(S)-tert-ブチル 4-(5-(5-ブromo-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1

50

ーカルボキシレート 230d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、230c (1.25g、4.3mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (3.4g、12.9mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (394mg、0.43mmol)、キサントホス (497mg、0.86mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.7g、14.6mmol) 及び1,4-ジオキサン (80mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール (50:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230d (1.9g、72%) を得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 481.2。

10

【0675】

(実施例230e)

(S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 230e

230d (1.9g、3.97mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (4mL) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の230e (1.45g、97%) を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS: [M+H]<sup>+</sup> 381.2。

【0676】

(実施例230f)

(S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 230f

230e (2.0g、5.3mmol)、オキセタン-3-オン (763mg、10.6mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN (835mg、13.3mmol) 及び塩化亜鉛 (1.8g、13.3mmol) のメタノール (60mL) 中混合物を、50℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次いで合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール (50:1~20:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230fを黄色油状物として得た (1.6g、70%)。MS: [M+H]<sup>+</sup> 437.2。

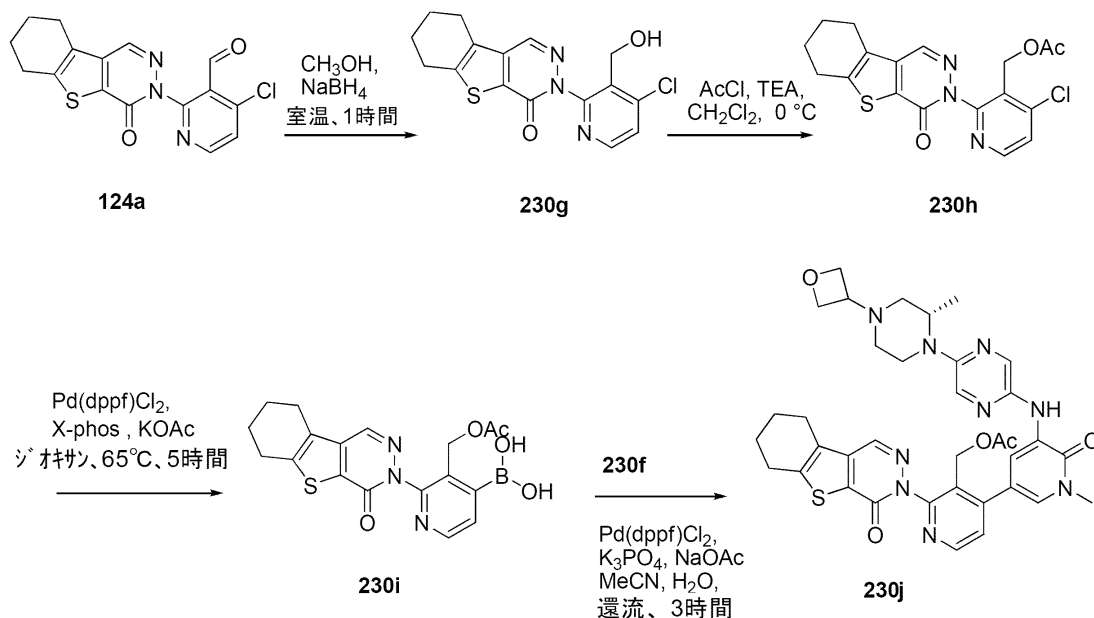
20

30

【0677】

(実施例230g)

5-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-6-オン 230g



4-クロロ-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>〕トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド 124a (797 mg、2. 31 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (263 mg、6. 92 mmol) 及び  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 mL) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を5 : 1で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、230g (649 mg、81%) を黄色固体として得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 348. 1$

#### 【0678】

(実施例 230h)

(4-クロロ-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>〕トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-イル) メチルアセテート 230h

丸底フラスコに、230g (597 mg、1. 72 mmol)、ジクロロメタン (50 mL) 及びトリエチルアミン (5 mL) を仕込んだ。溶液を  $0^\circ\text{C}$  で0. 5時間攪拌し、塩化アセチル (135 mg、1. 72 mmol) をゆっくり加えた。混合物を  $0^\circ\text{C}$  で更に2. 5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物を9 : 1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230h (602 mg、90%) を黄色固体として得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 390. 1$

#### 【0679】

(実施例 230i)

4-(ジヒドロキシボラニル)-2-〔6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ〔7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>〕トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル〕ピリジン-3-イル〕メチルアセテート 230i

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、230h (595 mg、1. 53 mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1. 94 g、7. 65 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (65 mg、0. 080 mmol)、 $\text{X-Phos}$  (73 mg、0. 15 mmol)、酢酸カリウム (304 mg、3. 1 mmol) 及びジオキサソ (50 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を  $65^\circ\text{C}$  で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、230i (409 mg、67%) を黄色固体として得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 400. 1$

#### 【0680】

(実施例 230 j)

{4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピラジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-イル}メチルアセテート 230 j

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、230 f (100mg、0.23mmol)、230 i (140mg、0.35mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19mg、0.023mmol)、酢酸ナトリウム (63mg、0.46mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (98mg、0.46mmol)、水 (0.5mL) 及びアセトニトリル (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール (50:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、230 j を黄色固体として得た (90mg、55%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 710.2。

【0681】

(実施例 230)

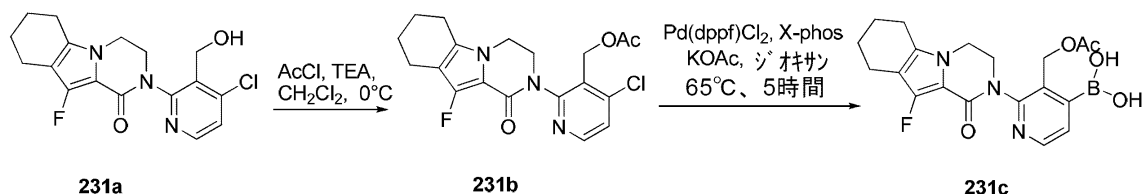
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[ [5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピラジン-2-イル] アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2,3-d]ピリダジン-4-オン 230

230 j (80mg、0.11mmol) 及び水酸化リチウム (27mg、1.1mmol) の i-プロパノール/THF (1:1、10mL) 及び水 (2mL) 中混合物を、35℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取 HPLC により精製して、230 (34mg、45%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 重複, 4H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.02-3.0 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 重複, 5H), 1.10 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

【0682】

(実施例 231 a)

2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-10-フルオロ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1(2H)-オン 231 a



4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド 134 c (800mg、2.31mmol)、NaBH<sub>4</sub> (263mg、6.92mmol) 及びメタノール (50mL) の混合物を、0℃で1時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (30mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×30mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を5:1石油エー

テル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、231a (650mg、81%)を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 340.1$   
【0683】

(実施例231b)

(4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート231b

丸底フラスコに、231a (600mg、1.72mmol)、ジクロロメタン (50mL) 及びトリエチルアミン (5mL) を仕込んだ。溶液を0℃で0.5時間攪拌し、塩化アセチル (135mg、1.72mmol) をゆっくり加えた。混合物を0℃で更に2.5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させた。残留物を9:1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、231b (605mg、90%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 392.1$

【0684】

(実施例231c)

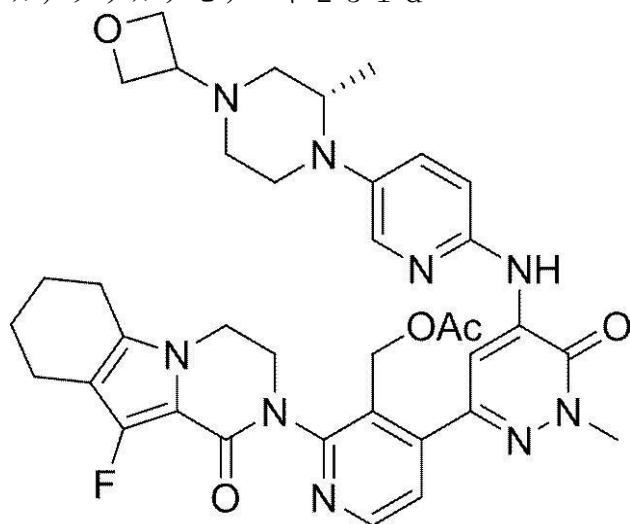
3-(アセトキシメチル)-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸231c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、231b (600mg、1.53mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1.94g、7.65mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (65mg、0.080mmol)、X-Phos (73mg、0.15mmol)、酢酸カリウム (304mg、3.1mmol) 及びジオキサン (30mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、231c (412mg、67%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 402.1$

【0685】

(実施例231d)

(S)-(2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート231d



231d

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、231c (200mg、0.50mmol)、(S)-6-クロロ-2-メチル-4-(5-(2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン224c (195mg、0.50mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24mg、0.030mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212mg、1.0mmol)、酢酸ナトリウム (98mg、1.0mmol)、アセトニトリル (30mL) 及び水 (3mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:3石油／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、231dを黄色固体として得た (213mg、60%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 712.3

10

## 【0686】

(実施例231)

10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキシタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン231

231d (150mg、0.21mmol) 及び水酸化リチウム (51mg、2.1mmol) のi-プロパノール／THF (1:1、10mL) 及び水 (3mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (2×10mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、231 (83mg、59%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 670.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.76 (bs, 1H), 4.60-4.54 (m, 3H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.21-4.56 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 3H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 4H), 0.97 (d, J = 9.0 Hz, 3H).

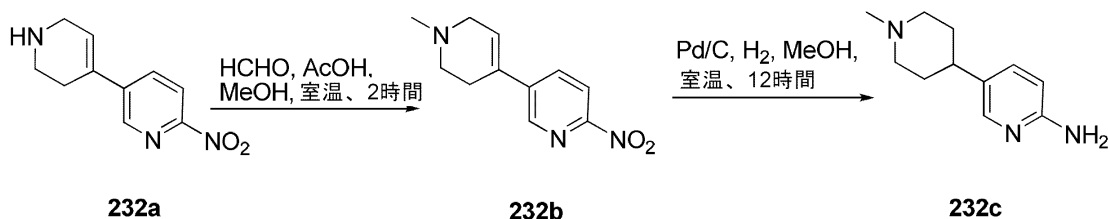
20

## 【0687】

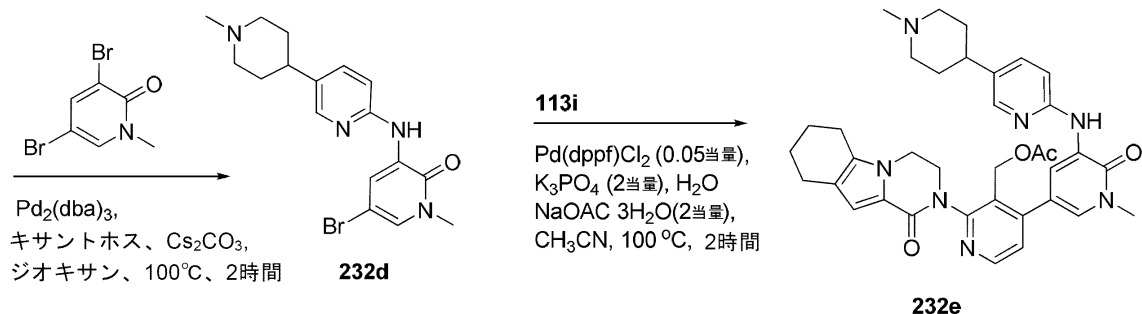
(実施例232a)

2-ニトロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン232a

30



40



t e r t -ブチル 4-(6-ニトロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン

50



ー 1 (2H) -カルボキシレート 200a (2.0g、6.6mmol) の HCl / ジオキサン (20mL、4M) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させた。残留物を酢酸エチル (3×7mL) で洗浄して、232a を黄色固体として得た (1.0g、74%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 206。

**【0688】**

(実施例 232b)

5-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-ニトロピリジン 232b

232a (1.2g、5.8mmol) の CH<sub>3</sub>OH (25mL) 中溶液に、HCHO (1mL、35mmol) 及び酢酸 (1mL) を加え、続いて NaBH<sub>4</sub>CN<sub>3</sub> (1.0g、12mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を水 / アセトニトリル中 0.3% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> で溶離する逆相 Combiflush により精製して、232b を黄色固体として得た (1.0g、78%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 220。

**【0689】**

(実施例 232c)

5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン 232c

250mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、232b (2.0g、9.0mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、200mg) 及びメタノール (40mL) を仕込んだ。フラスコを排気し、水素ガスを仕込み、水素下室温で 12 時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコに仕込んだ。触媒を CELITE (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、232c (1.6g、92.5%) を得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 192

**【0690】**

(実施例 232d)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 232d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100mL の一口丸底フラスコに、232c (1.5g、7.9mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (2.0g、7.9mmol)、炭酸セシウム (5.0g、16mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (50mL) を仕込んだ。窒素を得られた懸濁液に 30 分間吹き込んだ後、キサントホス (455mg、0.79mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (718mg、0.79mmol) を加えた。系を吸引 / アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しに供し、100℃で 2 時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (100mL) と水 (100mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 1:3 酢酸エチル / 石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、232d を茶褐色固体として得た (1.5g、50%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 377。

**【0691】**

(実施例 232e)

(4-(1-エチル-5-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 232e

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、232d (160mg、0.40mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸 1

10

20

30

40

50

13 i (191 mg、0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg、0.024 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム三水合物 (120 mg、0.80 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン／CH<sub>3</sub>OHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、232 eを黄色固体として得た (180 mg、55%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 636.3

# 【0692】

(実施例232)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-(1-メチル-4-ピペリジル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン232

232 e (180 mg、0.30 mmol) 及び水酸化リチウム (130 mg、3.0 mmol) のTHF／i-プロパノール (6:3、9 mL) 及び水 (3 mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、232 (55 mg、35%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 594.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 1H) 2.13-2.07 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 重複, 8H).

# 【0693】

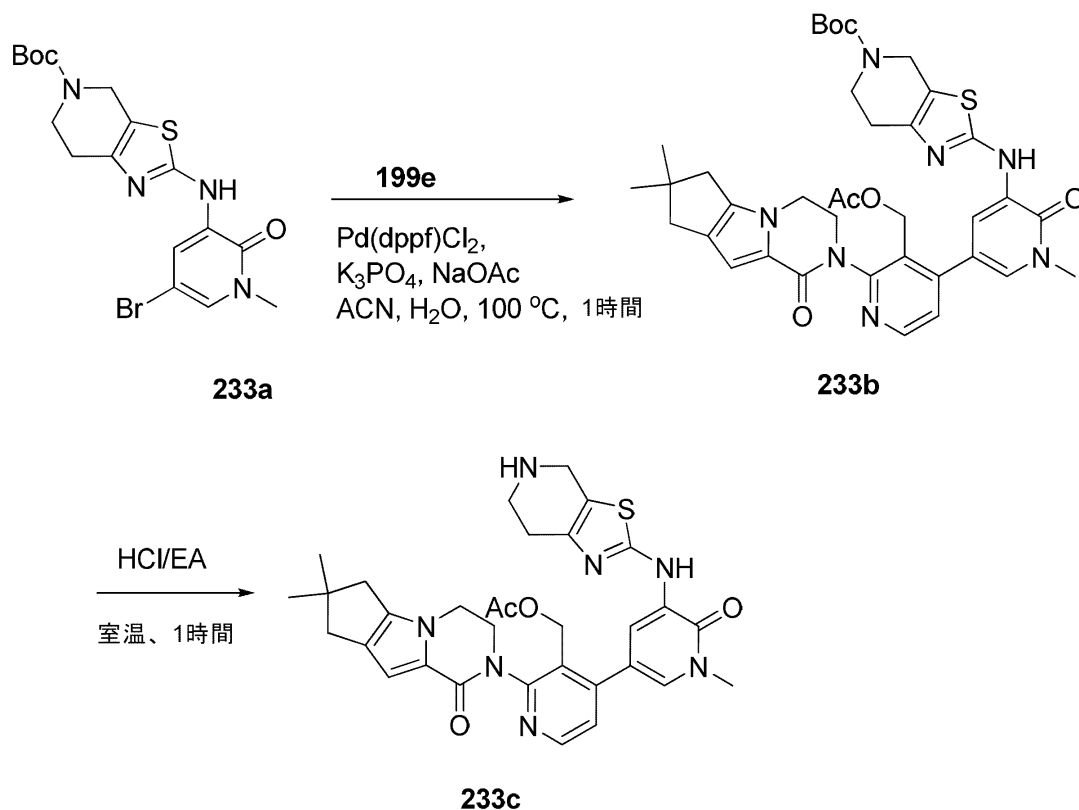
(実施例233a)

tert-ブチル2-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート233a

10

20

30



10

20

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、tert-ブチル2-アミノ-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(600mg、2.35mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(942mg、3.53mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(214mg、0.235mmol)、キサントホス(270.5mg、0.47mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.53g、4.7mmol)及びジオキサン(30mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これをN<sub>2</sub>保護下110℃で12時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルで洗浄して、233a(600mg、54%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 441.1 [0694]

30

(実施例233b)

tert-ブチル2-[(5-{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ]-4H,5H,6H,7H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボキシレート233b

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、233a(300mg、0.68mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ-[1,2-a]ピラジン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e(1.8g、2.72mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(27.7mg、0.034mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(288.3mg、1.36mmol)、酢酸ナトリウム(111.5mg、1.36mmol)、水(10滴)及びアセトニトリル(10mL)を仕込んだ。窒素を混合物に30分間吹き込んだ後、これをN<sub>2</sub>保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、233b(220mg、45%)を黄色

40

50

固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 714.3$

【0695】

(実施例233c)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-6-オキソ-5-( {4H, 5H, 6H, 7H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル} アミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート233c

233b (220mg、0.308mmol) の酢酸エチル (5mL) 中溶液に、HCl の酢酸エチル中溶液 (0.123mL、2.5M、0.308mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、233c (180mg、粗製物) を得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-E SI:  $[M+H]^+ 614.3$

【0696】

(実施例233)

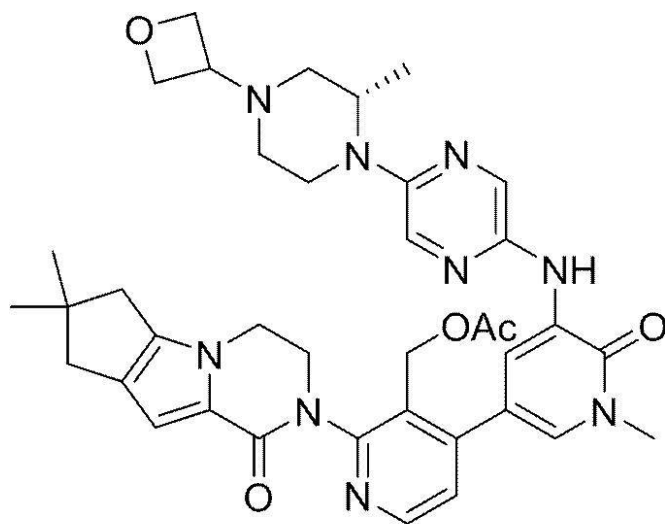
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン233

233c (180mg、0.29mmol) のTHF (3mL) 及びプロパン-2-オール (3mL) 中溶液に、水 (1mL) 及び水酸化リチウム (14.0mg、0.58mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、233 (28.6mg、17%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 572.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 5H), 1.21 (s, 6H).

【0697】

(実施例235a)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-( {5-[ (2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート235a

**235a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、(S)-5-ブ  
ロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン  
-1-イル)ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン230f(200  
mg、0.46 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル  
-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-ドデカ-2(6  
,7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(366 mg、0  
.92 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(38 mg、0.046 mmol)、酢酸ナ  
トリウム(126 mg、0.92 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(196 mg、0.92 mmol)、水(0.5 mL)及びアセトニトリル(10 mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフ  
ラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、反  
応物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール  
(50:1~30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して  
、235aを茶褐色固体として得た(100 mg、31%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 708.5。

【0698】

(実施例235)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(2S)-2-メ  
チル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピラジン-2-イル]アミ  
ノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,  
8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン23  
5

235a(90.0 mg、0.13 mmol)及び水酸化リチウム(36.4 mg、3  
.25 mmol)のi-プロパノール／THF(1:1、5 mL)及び水(1 mL)中混  
合物を、35℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減  
圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、235(18.2 mg、  
22%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 666.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61(s,  
1H), 8.48(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.83(s,  
1H), 7.47(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.96(bs,  
1H), 4.57-4.55(m, 2H), 4.49-4.47(m, 1H), 4.42-4.37(m, 重複, 4H), 4.22-4.18(  
m, 重複, 3H), 3.84-3.76(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.39-3.37(m, 1H), 3.02-2.81(m,  
1H), 2.78-2.76(m, 1H), 2.62-2.56(m, 3H), 2.43-2.41(m, 2H), 2.10-2.07(m, 1H),  
1.92-1.90(m, 1H), 1.22(s, 6H), 1.12(d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0699】

10

20

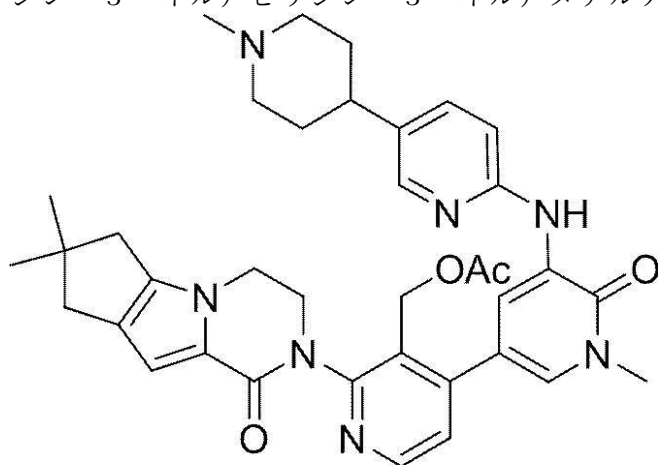
30

40

50

(実施例 2 3 6 a)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4-(1-メチル-5-{ [5-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピリジン-2-イル] アミノ } -6-オキソピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 236 a



**236a**

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン232d(160 mg、0.40 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0]<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(240 mg、0.60 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(20 mg、0.020 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(180 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム三水合物(120 mg、0.80 mmol)、水(0.5 mL)及びアセトニトリル(10 mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、236aを黄色固体として得た(150 mg、38%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650.3

【 0 7 0 0 】

(实施例 236)

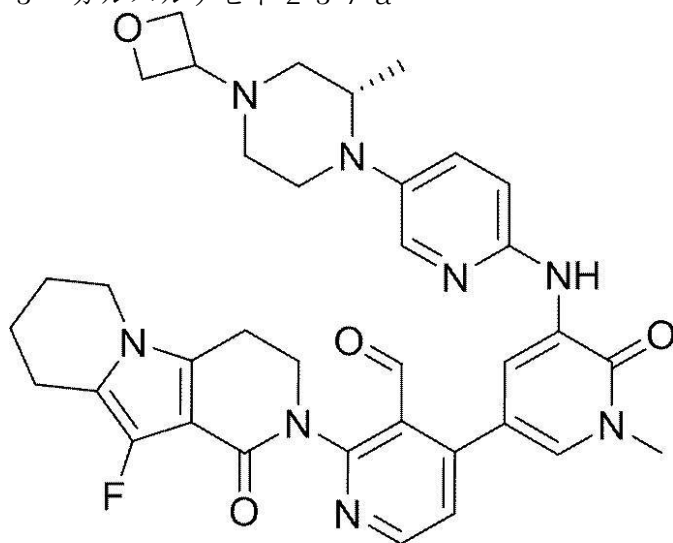
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [5- (1-メチル-4-  
 ピペリジル) -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル]  
 -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3,  
 5-b] ピラジン-4-オン 236

236a (150 mg, 0.25 mmol) 及び水酸化リチウム (105 mg, 2.5 mmol) の THF / i-プロパノール (6 : 3, 9 mL) 及び水 (3 mL) 中混合物を、30 °C で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、236 (40 mg, 30 %) を薄緑色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 608.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.18 (bs, 2H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 重複, 8H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.29 (s, 6H).

【 0 7 0 1 】

(実施例 237a)

2- {10-フルオロ-1-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-  
ピリド [3, 4-b] インドリジン-2-イル} -4- [1-メチル-5- ( {5- [  
(2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-  
2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-  
3-カルバルデヒド 237a



**237a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-  
(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3,  
4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 134c (70mg、0  
. 20mmol)、1-メチル-3- ( {5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタ  
ン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ) -5- (テトラメ  
チル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ  
ン 191j (192mg、0. 40mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (33mg、0  
. 040mmol)、酢酸カリウム (39mg、0. 40mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (87  
mg、0. 40mmol)、アセトニトリル (7mL) 及び水 (6滴) を仕込んだ。吸引  
／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を95℃で2時間加熱した。次いでこ  
れを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を50：1酢酸エチル／メタノールで溶  
離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、237a (286mg、純  
度：46%、収率：98%) を固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 667. 3  
【0702】

(実施例 237)

10-フルオロ-2- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [5- [  
(2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] -2-ピ  
リジル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -3, 4, 6, 7, 8  
, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1-オン 237

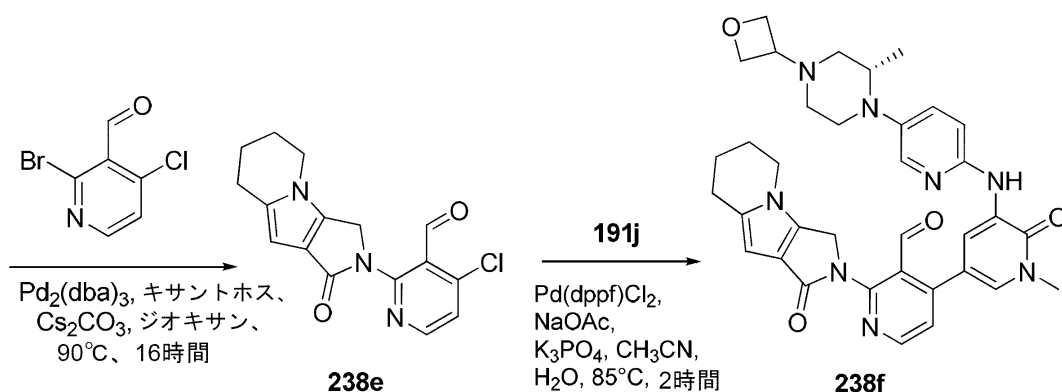
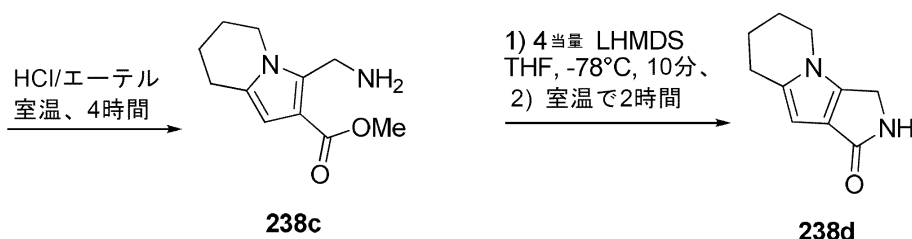
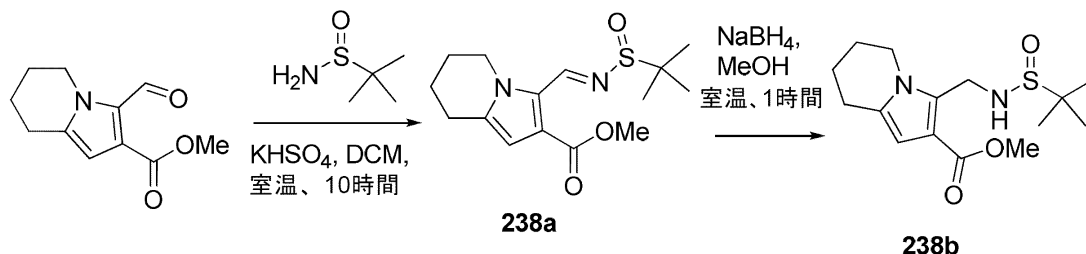
237a (131mg、0. 197mmol) のメタノール (7mL) 中溶液に、水素  
化ホウ素ナトリウム (59. 8mg、1. 57mmol) を0℃で加えた。反応物を0～  
25℃で1. 5時間攪拌した。次いでこれを水 (1. 5mL) でクエンチした。混合物を  
減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×30mL) で抽出した。合わせたジク  
ロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、237  
(36mg、28%) を白色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 669.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.8  
5 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H)

, 4.90-4.86 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 5H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.10-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.22-2.21 (s, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

【0703】

(実施例238a)

(E)-メチル3-((tert-ブチルスルフィニルイミノ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート238a



磁気攪拌機を装着した500 mLの一口丸底フラスコに、メチル3-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート(10.0 g、48.3 mmol、1.0当量)、2-メチルプロパン-2-スルフィニルアミド(11.7 g、96.6 mmol、2.0当量)、KHSO<sub>4</sub>(32.8 g、241.5 mmol、5当量)及びジクロロメタン(250 mL)を仕込んだ。混合物を室温で10時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:3酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、238a(12.4 g、83%)を黄色固体として得た。MS: [M+H]<sup>+</sup> 311.3。

40

【0704】

(実施例238b)

メチル3-((1,1-ジメチルエチルスルフィニルアミド)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート238b

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、238a(4.0 g、12.8 mmol、1.0当量)、NaBH<sub>4</sub>(2.9 g、76.9 mmol、6.0当量)及びメタノール(100 mL)を仕込んだ。反応混合物を室温で1時間攪拌した。この後、

50



水 (50 mL) を反応物に加え、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に蒸発させて、238b (3.9 g、96%) を得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS:  $[M-C_4H_{10}NOS]^+ 192.3$ 。

# 【0705】

(実施例 238c)

メチル 3-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロインドリジン-2-カルボキシレート 238c

磁気攪拌機を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、238b (3.5 g、11.2 mmol)、飽和 HCl/ジエチルエーテル溶液 (15 mL) 及びジクロロメタン (15 mL) を仕込んだ。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完結した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) を反応混合物に加え、混合物をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に蒸発させて、238c (2.2 g、94%) を得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS:  $[M-NH_2]^+ 192.1$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 6.28 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H).

# 【0706】

(実施例 238d)

2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] インドリジン-1-オン 238d

磁気攪拌機を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、238c (1.3 g、6.25 mmol、1.0 当量) 及び THF (20 mL) を仕込んだ。溶液に、-78°C でリチウムヘキサメチルジシラザン/THF (18.7 mL、18.7 mmol、3.0 当量) を加えた。次いでこれを室温で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下に蒸発させた。得られた残留物を 60:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、238d (585 mg、53%) を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 177.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H).

# 【0707】

(実施例 238e)

4-クロロ-2-(1-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b] インドリジン-2(3H)-イル) ニコチンアルデヒド 238e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、238d (400 mg、2.27 mmol)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド (1.50 g、6.90 mmol、3.0 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (208 mg、0.227 mmol、0.1 当量)、キサントホス (131 mg、0.227 mmol、0.1 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.50 g、4.54 mmol、2.0 当量) 及びジオキサン (30 mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に 30 分間吹き込んだ後、反応混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 1:3 酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、238e (300 mg、42%) を薄黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 316.1$ 。

# 【0708】

(実施例 238f)

(S)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル-アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b] インドリジン-2(3H)-イル) ニコチンアルデヒド 238f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、238e (150 mg、0.48 mmol、1.0当量)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j (459 mg、0.95 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 mg、0.048 mmol、0.1当量)、酢酸ナトリウム (78 mg、0.95 mmol、2.0当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg、0.95 mmol、2.0当量)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を85℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン／エタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、238f (90 mg、30%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 635.3.

10

#### 【0709】

(実施例238)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[2-(S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]インドリジン-3-オン238

磁気攪拌機を装着した25 mLの一口丸底フラスコに、238f (90 mg、1.0当量、0.14 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (23 mg、5当量、0.60 mmol) 及びメタノール (5 mL) を仕込んだ。得られた混合物を室温で20分間攪拌し、水でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、238 (60 mg、66%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.71 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.63 (m, 4H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

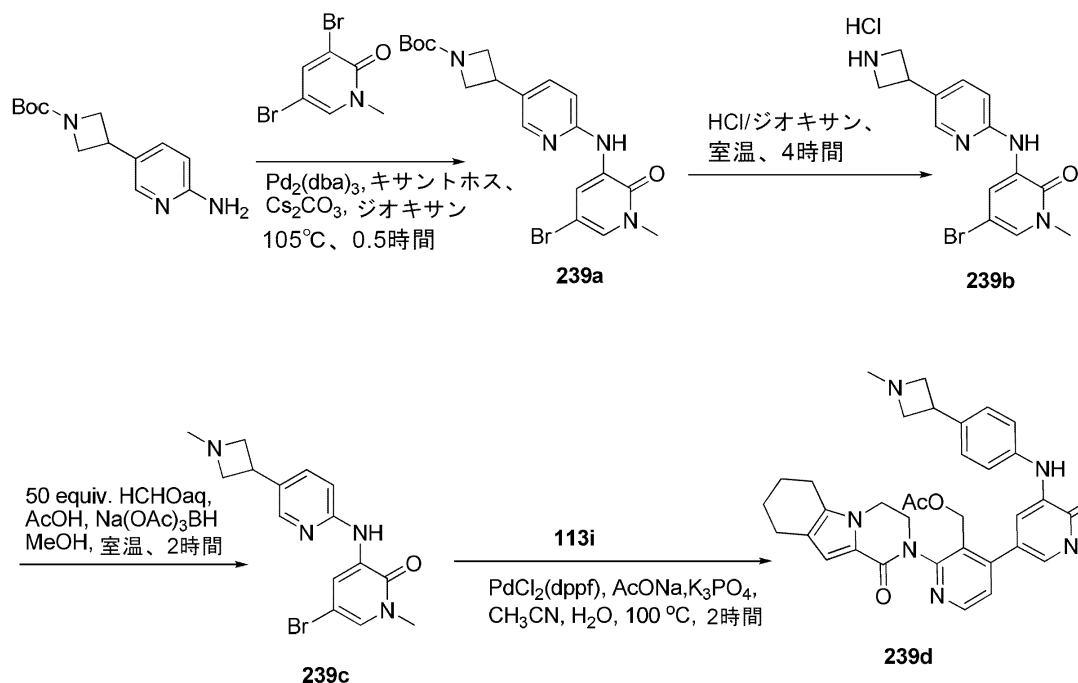
20

30

#### 【0710】

(実施例239a)

tert-ブチル3-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート239a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (50 mL)、tert-ブチル 3-(6-アミノピリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.8 g、7.2 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (1.9 g、7.2 mmol) 及び炭酸セシウム (4.7 g、14.4 mmol) を仕込んだ。窒素を得られた懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (418 mg、0.72 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (661 mg、0.72 mmol) を加えた。反応混合物を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、 $105^\circ\text{C}$ で0.5時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (120 mL) と水 (60 mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を1:4酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、239aを黄色固体として得た (3.06 g、98%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 435$ 。

20

## 【0711】

(実施例 239b)

3-(5-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-bromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン 239b

化合物 239a (1.0 g、2.3 mmol) を 4M HCl/ジオキサン (10 mL) に懸濁した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物をNaOH水溶液で塩基性化し、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下に濃縮して、239bを黄色固体として得た (650 mg、84%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 335$ 。

40

## 【0712】

(実施例 239c)

5-bromo-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2 (1H)-オン 239c

239b (469 mg、1.4 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (4.0 g、50 mmol)、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (261 mg、4.2 mmol) 及びエトキシエタン中1M塩化亜鉛 (4 mL、4.2 mmol) のメタノール (40 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に加え、減圧下に濃縮した。残留物をジクロ

50

ロメタン（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を 10 : 1 塩化メチレン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、239c を黄色固体として得た（ $300 \text{ mg}$ 、83%）。MS-E SI:  $[M+H]^+ 349$ 。

# 【0713】

（実施例 239d）

（4-（1-メチル-5-（4-（1-メチルアゼチジン-3-イル）フェニルアミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-（1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2（1H）-イル）ピリジン-3-イル）メチルアセテート 239d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した  $50 \text{ mL}$  の丸底フラスコに、239c（ $106 \text{ mg}$ 、 $0.30 \text{ mmol}$ ）、3-（アセトキシメチル）-2-（1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2（1H）-イル）ピリジン-4-イルボロン酸 113i（ $115 \text{ mg}$ 、 $0.30 \text{ mmol}$ ）、Pd（dppf） $\text{Cl}_2$ （ $25 \text{ mg}$ 、 $0.030 \text{ mmol}$ ）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （ $127 \text{ mg}$ 、 $0.60 \text{ mmol}$ ）、酢酸ナトリウム（ $49 \text{ mg}$ 、 $0.60 \text{ mmol}$ ）、水（ $1 \text{ mL}$ ）及びアセトニトリル（ $10 \text{ mL}$ ）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 2 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 15 : 1 ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、239d を白色固体として得た（ $100 \text{ mg}$ 、49%）。MS-E SI:  $[M+H]^+ 607.3$

# 【0714】

（実施例 239）

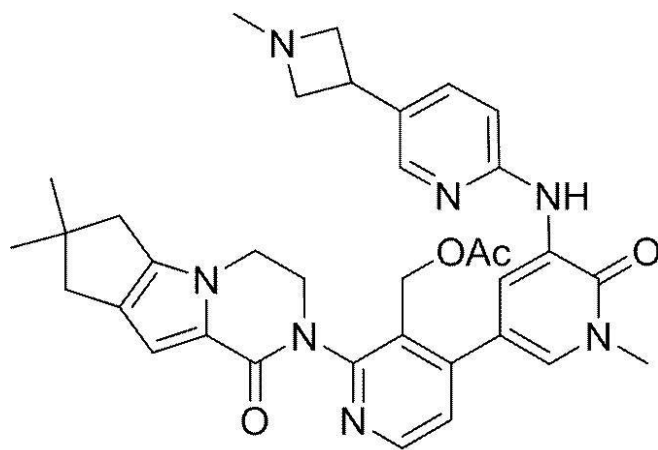
2-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-〔1-メチル-5-〔〔5-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-2-ピリジル〕アミノ〕-6-オキソ-3-ピリジル〕-2-ピリジル〕-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 239

239d（ $100 \text{ mg}$ 、 $0.16 \text{ mmol}$ ）のプロパン-2-オール（ $2 \text{ mL}$ ）、テトラヒドロフラン（ $2 \text{ mL}$ ）及び水（ $1 \text{ mL}$ ）中溶液に、水酸化リチウム（ $38 \text{ mg}$ 、 $1.60 \text{ mmol}$ ）を加えた。混合物を  $30^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、239（ $22.5 \text{ mg}$ 、26%）を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 566.4$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $500 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.52 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 重複, 5H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H).

# 【0715】

（実施例 240a）

（2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2（6）, 7-ジエン-10-イル〕-4-（1-メチル-5-〔〔5-（1-メチルアゼチジン-3-イル）ピリジン-2-イル〕アミノ〕-6-オキソピリジン-3-イル）ピリジン-3-イル）メチルアセテート 240

**240a**

10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-2(1H)-オン239c(106 mg、0.30 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(119 mg、0.30 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(25 mg、0.031 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(127 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム(49 mg、0.60 mmol)、水(0.5 mL)及びアセトニトリル(10 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を15:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、240aを白色固体として得た(80 mg、48%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 622.7

20

**【0716】**

(実施例240)

30

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン240

240a(80 mg、0.130 mmol)のプロパン-2-オール(2 mL)、テトラヒドロフラン(2 mL)及び水(1 mL)中溶液に、水酸化リチウム(38 mg、1.60 mmol)を加えた。混合物を30℃で1時間攪拌した。反応物を減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、240(24.3 mg、33%)を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 580.4. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.90(m, 2H), 7.59(dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.38(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09-5.06(m, 1H), 4.68-4.66(m, 1H), 4.56-4.54(m, 1H), 4.37-4.35(m, 1H), 4.19-4.17(m, 2H), 3.90-3.88(m, 1H), 3.75-3.72(m, 重複, 5H), 3.64-3.62(m, 1H), 3.19-3.16(m, 2H), 2.60(d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.54(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.30(s, 6H).

40

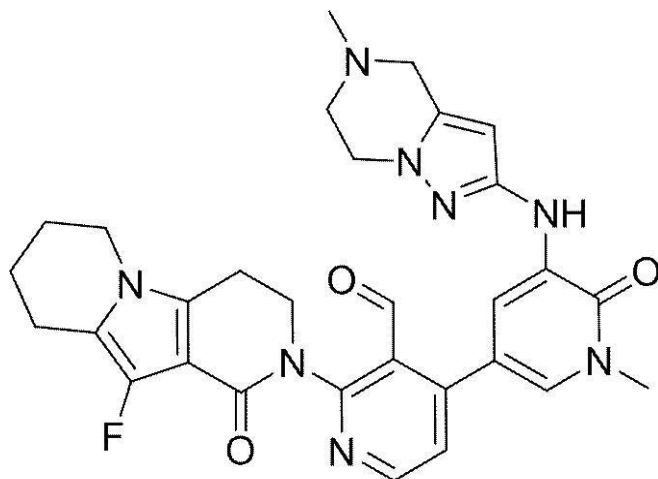
**【0717】**

(実施例241a)

2-{10-フルオロ-1-オキソ-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-ピリド[3,4-b]インドリジン-2-イル}-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]

50

ー6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド 241a



**241a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-  
 (10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド[3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル) ニコチンアルデヒド134c (59.6 mg、  
 0.17 mmol)、1-メチル-3-({5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ)-5-(テトラメチル-1, 3, 2-  
 ジオキサーボロラン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン135a (261.8 mg、  
 0.68 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25.0 mg、0.030 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.1 mg、0.51 mmol)、DMF (6 mL) 及び水 (0.75 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を70℃で1時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を50:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、241a (100 mg、純度: 54%、収率: 56%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571.3

【0718】

(実施例241)

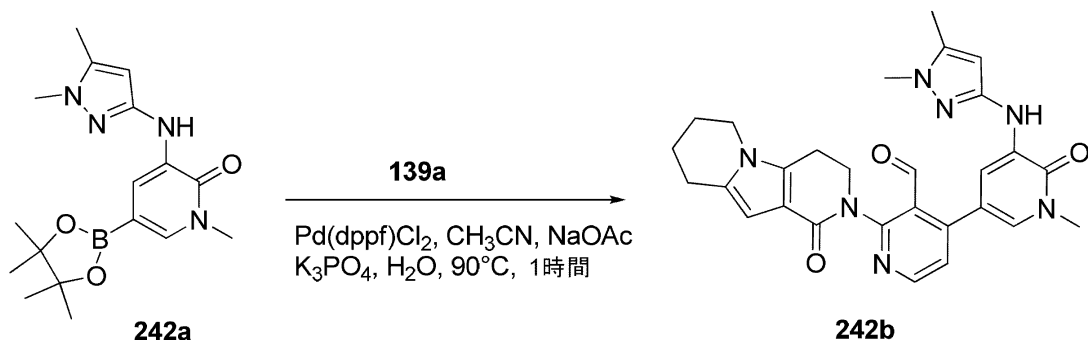
10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド[3, 4-b] インドリジン-1-オン241

241a (54.0 mg、0.095 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (28.9 mg、0.76 mmol) を0℃で加えた。反応物を0~25℃で1.5時間攪拌した。次いでこれを水 (5 mL) でクエンチした。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、241 (8.0 mg、15%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H).

【0719】

(実施例242a)

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン 242a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 218a (800mg、2.69mmol、1.0当量)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.70g、6.73mmol、2.5当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (123mg、0.13mmol、0.05当量)、X-Phos (128mg、0.27mmol、0.1当量)、酢酸カリウム (528mg、5.38mmol、2.0当量) 及びジ  
オキサン (50mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を70℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を1:70メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、242a (740mg、79%) を緑色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 345.3$

20

#### 【0720】

(実施例 242b)

4-(5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル) ニコチンアルデヒド 242b

30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、242a (282mg、0.82mmol、1.5当量)、4-クロロ-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2(1H)-イル) ニコチンアルデヒド 139a (180mg、0.55mmol、1.0当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (45mg、0.055mmol、0.1当量)、酢酸ナトリウム (90mg、1.25mmol、2.0当量)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (232mg、1.25mmol、2.0当量)、アセトニトリル (20mL) 及び水 (1mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、242b (150mg、48%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 512.3$

40

#### 【0721】

(実施例 242)

2-[4-[5-[(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1-オン 242

磁気攪拌機を装着した50mLの一口丸底フラスコに、242b (150mg、0.29mmol、1.0当量)、 $\text{NaBH}_4$  (55mg、1.46mmol、5.0当量) 及

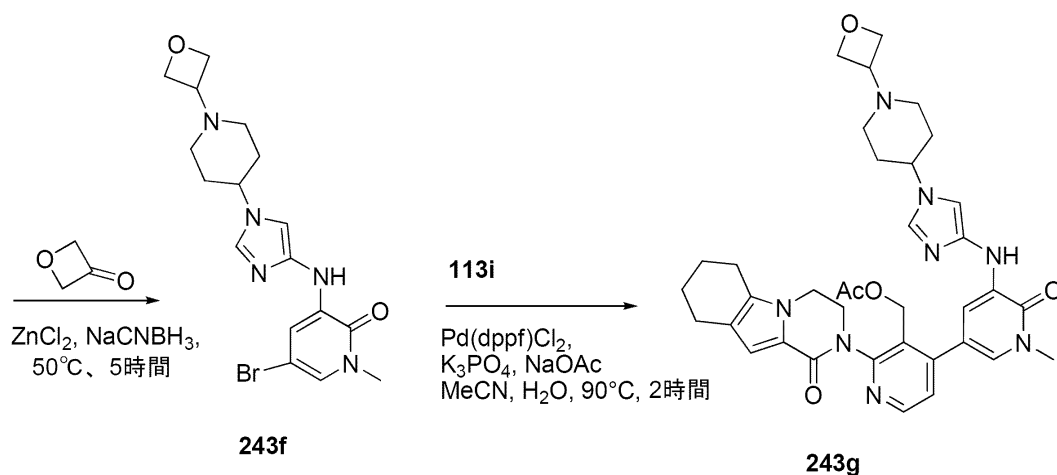
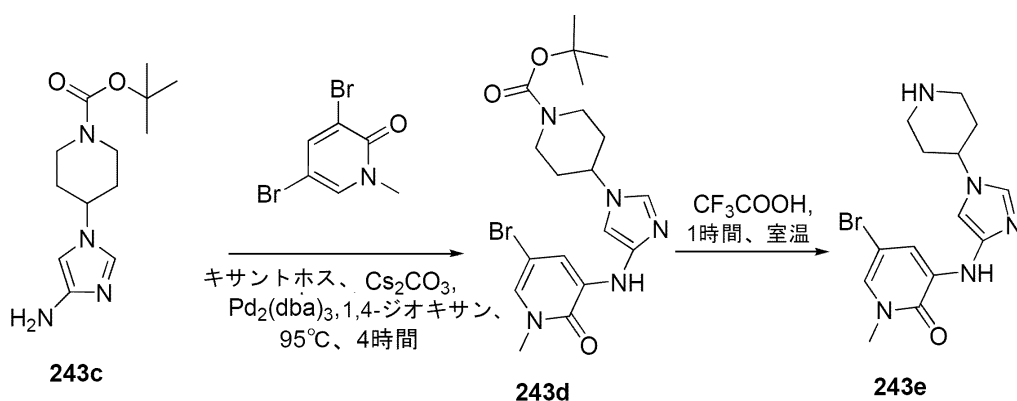
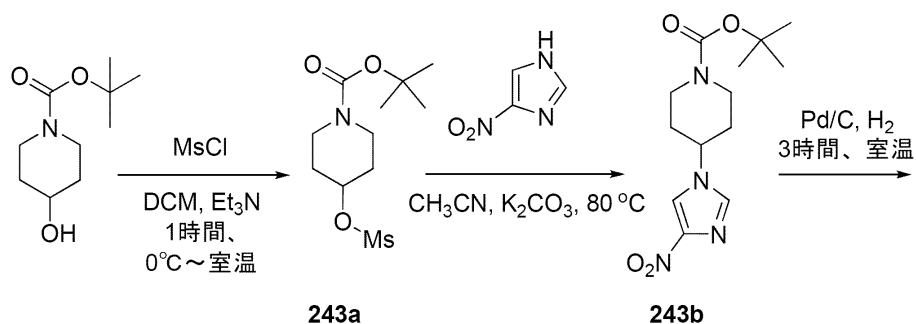
50

びメタノール（10 mL）を仕込んだ。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、242（100 mg、66%）を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  514.3.  $^1H$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.47 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.42 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H).

【0722】

（実施例243a）

tert-ブチル 4-（メチルスルホニルオキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート 243a



tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（14.0 g、70.0 mmol）のトリエチルアミン（9.9 g、98 mmol）及びジクロロメタン（100 mL）中溶液に、0°Cでメタンスルホニルクロリド（11.2 g、98.0 mmol）を滴下添加した。反応物を周囲温度にし、1時間攪拌した。次いで反応混合物を水（50 mL）でクエンチした。水層を分離し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合

10

20

30

40

50



わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、243aを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した（19.5 g、100%）。MS-E SI: [M-t-Bu]<sup>+</sup> 224.1

**【0723】**

（実施例243b）

tert-ブチル4-（4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート243b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、243a（7.0 g、25.1 mmol）、DMF（120 mL）、4-ニトロ-1H-イミダゾール（2.80 g、25.1 mmol）及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（6.9 g、50.2 mmol）を仕込んだ。混合物を120℃で終夜加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空で蒸発させた。残留物を2:2:1 酢酸エチル/石油エーテル/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、243b（2.4 g、32.4%）を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 297.3

**【0724】**

（実施例243c）

tert-ブチル4-（4-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート243c

100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、243b（2.3 g、7.8 mmol）、炭素担持10%パラジウム（10%含水、230 mg）及びエタノール（40 mL）を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で3時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をCELITE（登録商標）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、243c（2.0 g、95%）を得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 267.2。

**【0725】**

（実施例243d）

tert-ブチル4-（4-（5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）-1H-イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート243d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、243c（2.3 g、8.6 mmol）、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（2.3 g、8.6 mmol）、トリス-（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（789 mg、0.86 mmol）、キサントホス（994 mg、1.72 mmol）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（5.6 g、17.2 mmol）及び1,4-ジオキサン（80 mL）を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を95℃で4時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール（50:1~20:1）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、243dを黄色油状物固体として得た（2.3 g、59%）。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 452.3。

**【0726】**

（実施例243e）

5-ブロモ-1-メチル-3-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-イミダゾール-4-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン243e

243d（2.2 g、4.88 mmol）及びトリフルオロ酢酸（20 mL）の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の243e（1.5 g、88%）を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 352.2

**【0727】**

（実施例243f）

5-ブロモ-1-メチル-3-（1-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-

10

20

30

40

50

イル) - 1H-イミダゾール-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン243f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、243e(2.2g、6.3mmol)、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (995mg、15.8mmol)、オキセタン-3-オン(907mg、12.6mmol)、塩化亜鉛(2.1g、15.8mmol)及びメタノール(60mL)を仕込んだ。反応混合物を50℃で5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次いで合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物をメタノール中1%トリエチルアミンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下に濃縮した。ジクロロメタンを残留物に加え、得られた懸濁液を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、243fを黄色固体として得た(800mg、62%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 408.2$

10

#### 【0728】

(実施例243g)

(4-(1-メチル-5-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート243g

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、243f(300mg、0.74mmol)、3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸113i(567mg、1.48mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60.5mg、0.074mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (314mg、1.48mmol)、酢酸ナトリウム(201mg、1.48mmol)、水(0.5mL)及びアセトニトリル(10mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を0.5%トリエチルアミンを含む1:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、243gを黄色固体として得た(100mg、20%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 667.4$ 。

20

#### 【0729】

(実施例243)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]イミダゾール-4-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン243

30

243g(80mg、0.12mmol)及び水酸化リチウム(100mg、2.4mmol)のi-プロパノール/THF/水(2:2:1、8mL)中混合物を、35℃で30分間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、243(28.0mg、30%)を得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 625.4$ .  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.48(d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.54(d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45(d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.35-7.34(m, 2H), 7.11(d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 5.14(bs, 1H), 4.54(t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.43-4.40(m, 4H), 4.23-4.11(m, 3H), 3.99-3.96(m, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.43-3.39(m, 1H), 2.77-2.76(m, 2H), 2.62-2.57(m, 2H), 2.47-2.46(m, 2H), 1.94-1.89(m, 6H), 1.79-1.78(m, 2H), 1.69-1.66(m, 2H).

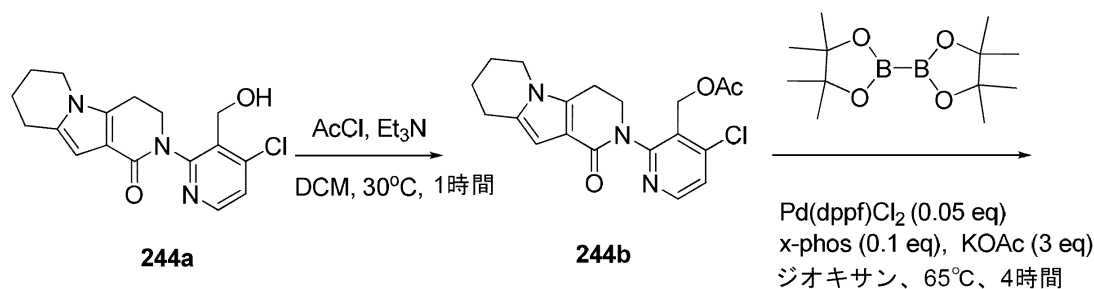
40

#### 【0730】

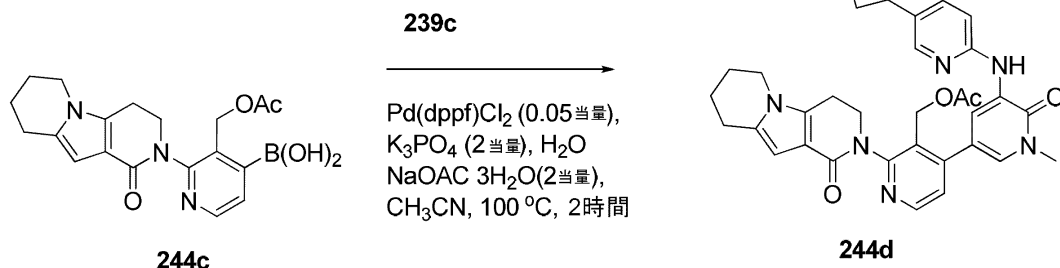
(実施例244a)

2-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1(2H)-オン244a

50



10



4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド139a(1.0g、3.0mmol)のメタノール(30mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(380mg、9.0mmol)を30℃で加えた。反応混合物を更に1時間攪拌し、水(10mL)でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させて、244aを黄色固体(920mg、92%)として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 332.3

20

## 【0731】

(実施例244b)

(4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート244b

30

244a(900mg、2.7mmol)及びトリエチルアミン(810mg、8.1mmol)のジクロロメタン(30mL)中混合物に、塩化アセチル(630mg、8.1mmol)を滴下添加した。反応混合物を30℃で1時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、244bを白色固体として得た(900mg、90%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 374.2

## 【0732】

(実施例244c)

40

3-(アセトキシメチル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イルボロン酸244c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、244b(900mg、2.4mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>(3.05g、12mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(98mg、0.12mmol)、X-phos(114mg、0.24mmol)、酢酸カリウム(720mg、7.2mmol)及びジオキサン(20mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で4時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を5:1石油エーテル/酢酸エチル(10mL)で洗浄して、244cを黄色固体として得

50

た (1.0 g、純度：60%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 384.1$ 。

【0733】

(実施例244d)

(4-(1-メチル-5-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート244d

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン239c (140mg、0.40mmol)、244c (230mg、0.60mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20mg、0.020mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180mg、0.80mmol)、酢酸ナトリウム・三水和物 (120mg、0.80mmol)、水 (0.5mL) 及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、244dを黄色固体として得た (90mg、43%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 608.3$

【0734】

(実施例244)

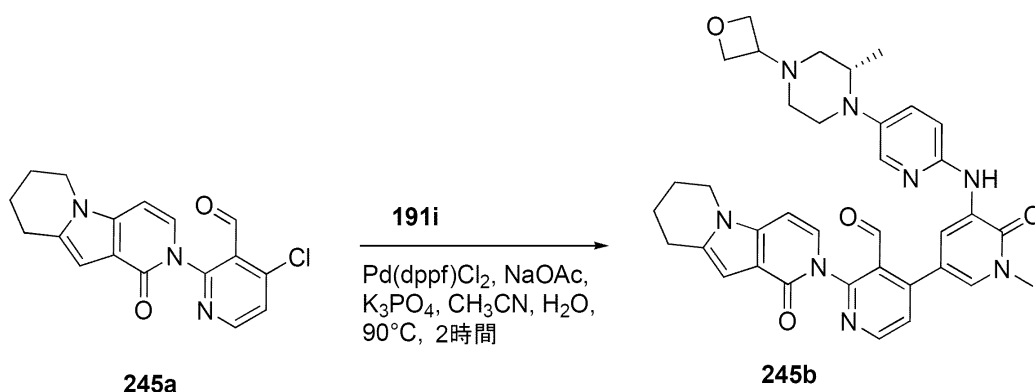
2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン244

244d (90mg、0.15mmol) 及び水酸化リチウム (60mg、1.5mmol) のTHF/i-プロパノール (5:3、8mL) 及び水 (2mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を水 (3mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、244 (25mg、30%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 566.4$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.84-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H).

【0735】

(実施例245a)

4-クロロ-2-(1-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド245a



10

20

30

40

50

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3, 4-b]インドリジン-1(2H)-オン112d(1.48g、7.9mmol、1.0当量)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド(3.48g、15.8mmol、2.0当量)、CuI(1.50g、7.9mmol、1.0当量)、4, 7-ジメトキシ-1, 10-フェナントロリン(2.13g、7.9mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.18g、15.8mmol、2.0当量)及びジオキサン(50mL)を仕込んだ。反応混合物を100℃で24時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を1:2酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、245a(550mg、21%)をわずかに黄色の固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328.1。

10

## 【0736】

(実施例245b)

4-フルオロ-2-(1-メチル-5-(5-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]インドリジン-2(3H)-イル)ベンズアルデヒド245b

還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、245a(140mg、0.42mmol、1.0当量)、(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191i(308mg、0.63mmol、1.5当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(35mg、0.042mmol、0.1当量)、酢酸ナトリウム(70mg、0.84mmol、2.0当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(175mg、0.84mmol、2.0当量)、アセトニトリル(20mL)及び水(1mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、245b(100mg、36%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647.4。

20

## 【0737】

(実施例245)

(S)-2-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3, 4-b]インドリジン-1(2H)-オン245

磁気攪拌機を装着した50mLの一口丸底フラスコに、245b(100mg、0.15mmol、1.0当量)、NaBH<sub>4</sub>(29mg、0.77mmol、5.0当量)及びメタノール(10mL)を仕込んだ。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、245(80mg、79%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69-8.68 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 0.94 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

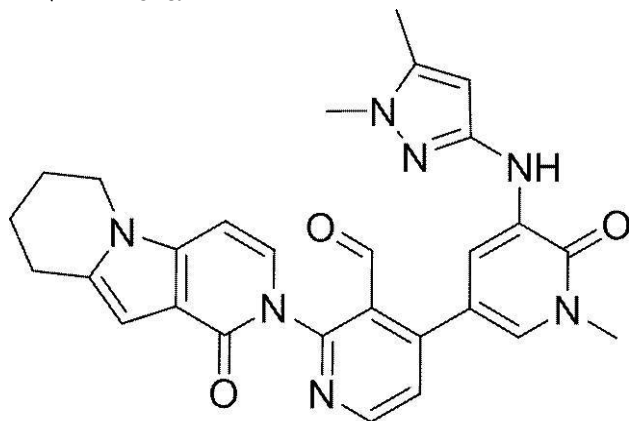
40

## 【0738】

(実施例246a)

50

4- (5- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- (1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 246a



**246a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2- (1-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 245a (130 mg、0.39 mmol、1.0当量)、3- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) -1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン 218a (600 mg、1.75 mmol、4.0当量)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (32 mg、0.040 mmol、0.1当量)、酢酸ナトリウム (64 mg、0.78 mmol、2.0当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 mg、0.78 mmol、2.0当量)、アセトニトリル (15 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90 °Cで2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50 : 1ジクロロメタン／エタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、246a (38 mg、19%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 510.3。

【0739】

(実施例 246)

2- [4- [5- [(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1-オン 246

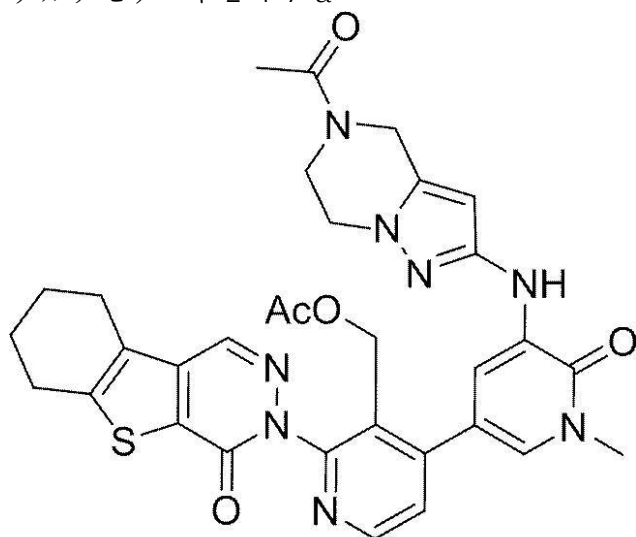
磁気攪拌機を装着した25 mLの一口丸底フラスコに、246a (38 mg、0.074 mmol、1.0当量)、NaBH<sub>4</sub> (29 mg、0.37 mmol、5.0当量) 及びメタノール (5 mL) を仕込んだ。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、標題化合物 (18 mg、48%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58-6.57 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H)。

【0740】

(実施例 247a)

{4- [5- ( {5-アセチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラ

ジン-2-イル} アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-イル}メチルアセテート247a



247a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、3-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-5-プロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン209c(183mg、0.50mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸230i(200mg、0.50mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(37mg、0.05mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(212mg、1.0mmol)、酢酸ナトリウム(82mg、1.0mmol)、水(0.5mL)及びアセトニトリル(5mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(50:1~20:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、247aを黄色固体として得た(100mg、31%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 641.2。

## 【0741】

(実施例247)

3-[4-[5-[(5-アセチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2, 3-d]ピリダジン-4-オン247

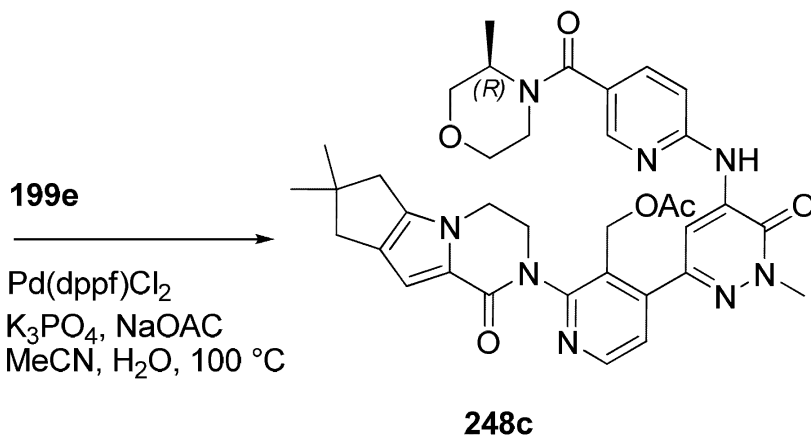
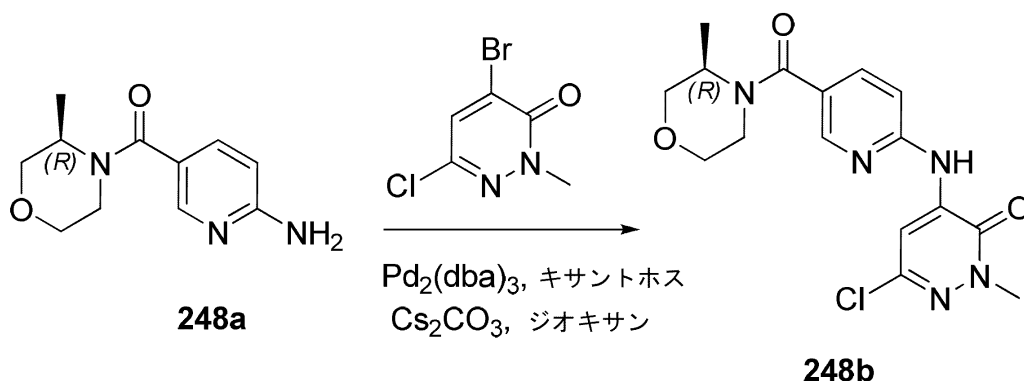
{4-[5-({5-アセチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 7]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-イル}メチルアセテート247a(100mg、0.16mmol)及び水酸化リチウム(96mg、4.0mmol)のi-プロパノール/THF/水(2:2:1, 10mL)中混合物を、35℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物に水(5mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次いで合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、247(51mg、53%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 599.3. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T=80℃) δ 8.54-8.

51 (m, 1H), 8.38 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 4H).

【0742】

(実施例248a)

(R)- (6-アミノピリジン-3-イル) (3-メチルモルホリノ) メタノン 248a  
(R)-3-メチルモルホリン (2.02 g, 20 mmol) のエタノール (25 mL) 中溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI) (3.33 g, 17.4 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (2.35 g, 17.4 mmol) 及び6-アミノニコチン酸 (2.0 g, 14.5 mmol) を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応懸濁液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を3:1酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、248aを白色固体として得た (1.6 g, 36%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 222.3$ 。



【0743】

(実施例248b)

6-クロロ-2-メチル-4-[(5-{[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]カルボニル}ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン 248b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (50 mL)、248a (330 mg, 1.5 mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (446 mg, 2.0 mmol)、炭酸セシウム (978 mg, 3.0 mmol)、キサントホス (88 mg, 0.15 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (68 mg, 0.075 mmol) を仕込んだ。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、4時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (3×30 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (2:



1～1：2)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、248b (430mg、79%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 364.3$  【0744】

(実施例248c)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- {1-メチル-5- [ (5- { [ (3R) -3-メチルモルホリン-4-イル] カルボニル} ピリジン-2-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート248c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、248b (364mg、1.0mmol)、{3- [(アセトキシ)メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (596mg、1.5mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424mg、2.0mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (73mg、0.10mmol)、酢酸ナトリウム (164mg、2.0mmol)、アセトニトリル (10mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100℃で2.5時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50mL) 及び水 (50mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80:1～50:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、248c (250mg、37%)を黄色油状物として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 681.3$

【0745】

(実施例248)

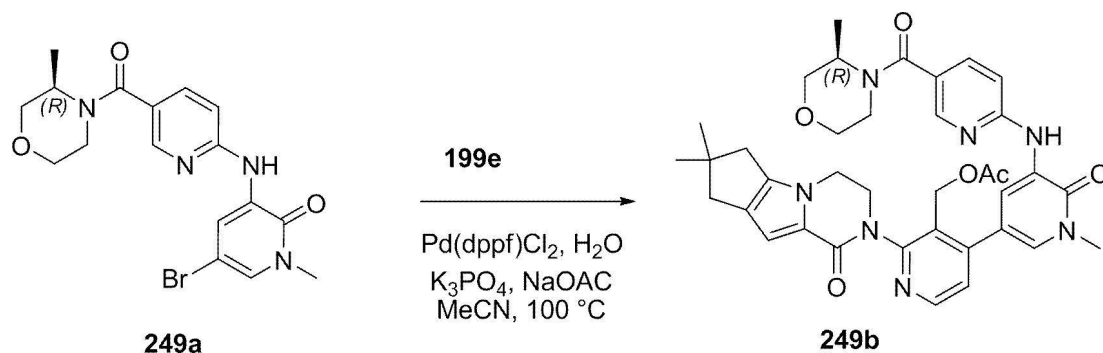
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [5- [ (3R) -3-メチルモルホリン-4-カルボニル] -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソ-ピリダジン-3-イル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン248

248c (250mg、0.37mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (2.5/2/0.5mL) 中溶液に、水酸化リチウム (86mg、3.6mmol) を室温で加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (20mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLCにより精製して、248 (110mg、48%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 639.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 4.02-3.88 (m, 重複, 6H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).

【0746】

(実施例249a)

(R) -5-ブromo-1-メチル-3- (5- (3-メチルモルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H) -オン249a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(15mL)、(R)-(6-アミノピリジン-3-イル)(3-メチルモルホリノ)メタノン248a(332mg、1.5mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(480mg、1.8mmol)及び炭酸セシウム(978mg、3.0mmol)を仕込んだ。窒素を懸濁液に3分間吹き込んだ後、キサントホス(87mg、0.15mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(69mg、0.075mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、2.5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×50mL)で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル(2:1~1:2)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、249a(430mg、70%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 407.3

【0747】

(実施例249b)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-{[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]カルボニル}ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート249b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、249a(407mg、1.0mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(800mg、2.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(424mg、2.0mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(73mg、0.1mmol)、酢酸ナトリウム(164mg、2.0mmol)、アセトニトリル(8mL)及び水(0.2mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で1.5時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(20mL)及び水(20mL)で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。暗色残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、249b(200mg、29%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 680.1

【0748】

(実施例249)

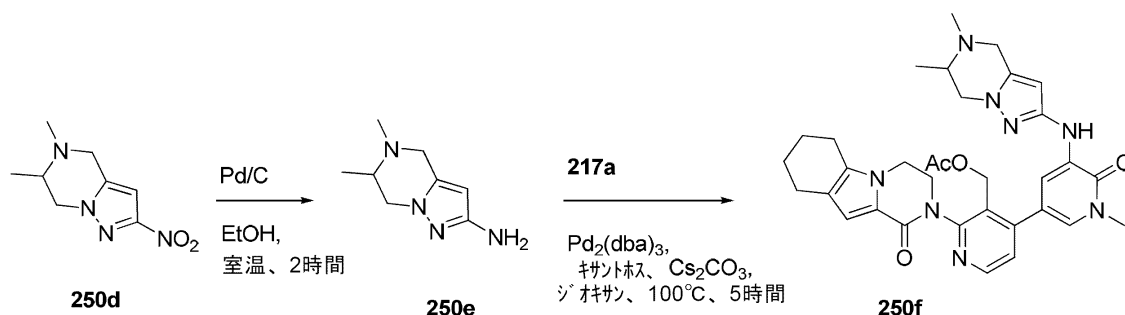
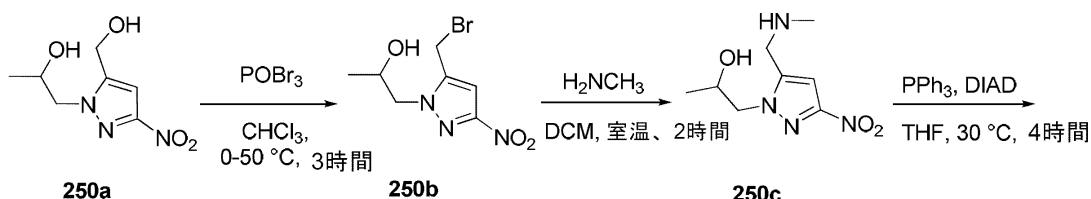
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン249

249b (204 mg、0.30 mmol) の THF / i-プロパノール / 水 (3 / 3 / 0.5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (72 mg、3 mmol) を室温で加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水 (10 mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (A: 水中 1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、B: アセトニトリル) により精製して、249 (85 mg、44%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 638.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 4H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 重複, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).

## 【0749】

(実施例 250a)

1-(5-(ヒドロキシメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール 250a



磁気攪拌機を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (0.57 g、4.0 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (261 mg、0.8 mmol) 及び 2-メチルオキシラン (20 mL) を仕込んだ。混合物を 30 °C で2日間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 30 : 1 ジクロロメタン / メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、250a (0.40 g、50%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 202.3

## 【0750】

(実施例 250b)

1-(5-(ブロモメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール 250b

0 °C で冷却した 250a (4.0 g、20.0 mmol) のクロロホルム (100 mL) 中混合物に、POBr<sub>3</sub> (22.9 g、80 mmol) のクロロホルム (20 mL) 中溶液を、内温を 5 °C 未満に維持しながら 30 分かけて加えた。反応混合物を 50 °C に加熱し、この温度で 3 時間攪拌した。次いでこれを 0 °C に冷却し、水でクエンチした。有機層を分離し、減圧下に蒸発させた。残留物を 30 : 1 ジクロロメタン / メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、250b (3.3 g、62%)

を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 264.1$

【0751】

(実施例250c)

1-(5-(メチルアミノ)メチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール250c

250b (3.0g、11.4mmol)のジクロロメタン(30mL)中溶液に、 $\text{CH}_3\text{NH}_2$ の溶液(3.0g、34.2mmol、水中35%)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、250c (1.9g、78%)を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 215.3$

【0752】

(実施例250d)

5,6-ジメチル-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン250d

0℃で冷却した250c (1.129g、5.27mmol)及びトリフェニルホスフィン(4.14g、15.8mmol)の無水THF(40mL)中混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)(3.19g、15.8mmol)のTHF(15mL)中溶液を、内温を5℃未満に維持しながら30分かけて加えた。反応混合物を30℃に加熱し、この温度で5時間攪拌した。次いで混合物を水(50mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール(80:1~30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、250d (0.83g、80%)を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 197.2$

【0753】

(実施例250e)

5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン250e

250d (550mg、2.8mmol)のメタノール(20mL)中溶液に、ラネーNi(約600mg)を加えた。反応物に水素ガス(風船により)を仕込み、室温で2時間攪拌した。次いでこれをセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、250eを黄色固体として得(400mg、86%)、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-E SI:  $[M+H]^+ 167.3$

【0754】

(実施例250f)

(4-(5-(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート250f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、(4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート217a (525mg、1.0mmol)、250e (166mg、1.0mmol)、炭酸セシウム(652mg、2.0mmol)及び1,4-ジオキサン(10mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス(116mg、0.20mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg、0.10mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×30mL)で洗浄し、合わせた濾液を減圧

10

20

30

40

50

下に濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール（８０：１～３０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、２５０ｆ（８０ｍｇ、１３％）を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  611.4

【０７５５】

（実施例２５０）

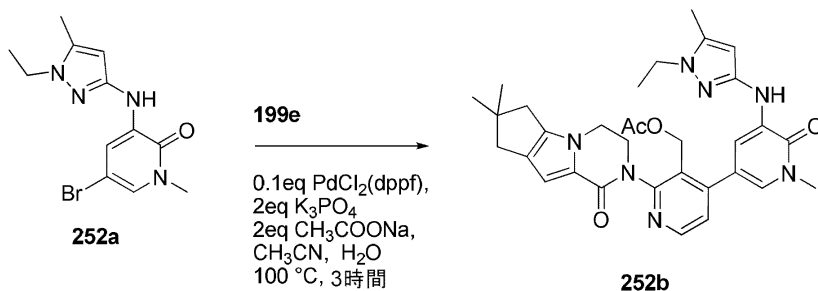
２－〔４－〔５－〔（５，６－ジメチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピラジン－２－イル）アミノ〕－１－メチル－６－オキソ－３－ピリジル〕－３－（ヒドロキシメチル）－２－ピリジル〕－３，４，６，７，８，９－ヘキサヒドロピラジノ〔１，２－*a*〕インドール－１－オン２５０

２５０ｆ（７５ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のTHF／*i*－プロパノール／水（４／２／２ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム（１５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０℃で１時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、２５０を白色固体として得た（４０ｍｇ、５７％）。MS-ESI:  $[M+H]^+$  569.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.73 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.03 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.80 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

【０７５６】

（実施例２５２ａ）

５－ブromo－３－（１－エチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルアミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン２５２ａ



１００ｍＬの丸底フラスコに、５－ブromo－１－メチル－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルアミノ）ピリジン－２（１Ｈ）－オン１１５ａ（８００ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）、ブromoエタン（２１６ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （７８０ｍｇ、５．６６ｍｍｏｌ）及びDMF（２０ｍＬ）を仕込んだ。混合物を８５℃で終夜加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残留物を１：２０メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、２５２ａを赤色固体として得た（２９８ｍｇ、３７％）。MS-ESI:  $[M+H]^+$  311.0.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

【０７５７】

（実施例２５２ｂ）

（２－〔４，４－ジメチル－９－オキソ－１，１０－ジアザトリシクロ〔６．４．０．０<sup>２，６</sup>〕ドデカ－２（６），７－ジエン－１０－イル〕－４－〔５－〔（１－エチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ〕－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル〕ピリジン－３－イル）メチルアセテート２５２ｂ

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、２５２ａ（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、（３－（アセトキシメチル）－２－（７，７－ジメチル－１－オキソ－３，４，７，８－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ〔４，５〕ピロロ〔１，２－*a*〕ピラジン－２（６

）－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸 199e（309 mg、0.64 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （52.5 mg、0.060 mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （333 mg、1.29 mmol）、酢酸ナトリウム（105 mg、1.29 mmol）、アセトニトリル（10 mL）及び水（0.5 mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1：20メタノール／ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、252bを黄色固体として得た（120 mg、27.6%）。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+$  584.3

#### 【0758】

（実施例252）

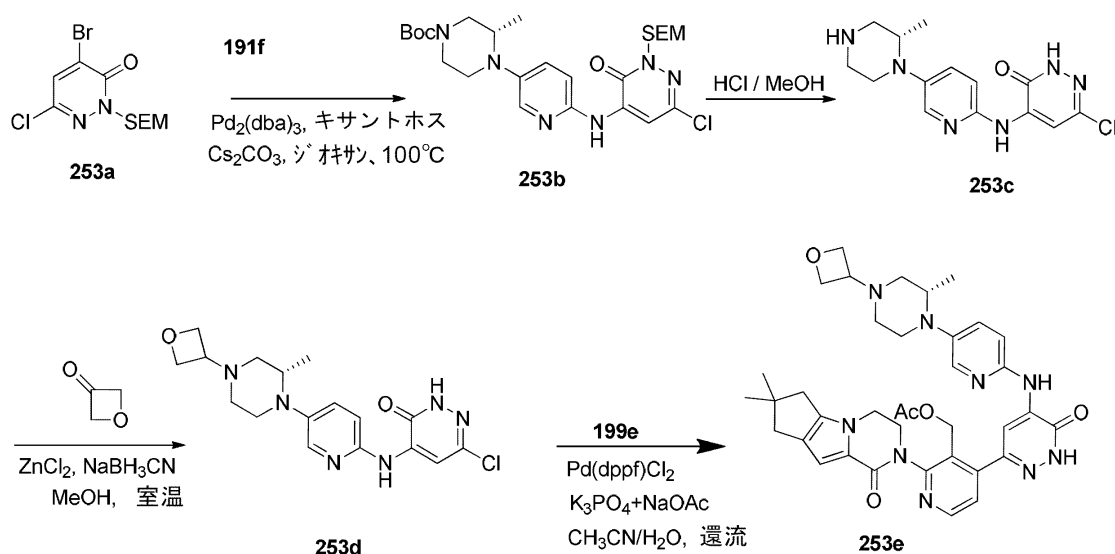
3－[4－[5－[(1－エチル－5－メチル－ピラゾール－3－イル）アミノ]－1－メチル－6－オキソ－3－ピリジル]－3－（ヒドロキシメチル）－2－ピリジル]－7，7－ジメチル－1，2，6，8－テトラヒドロシクロペンタ[3，4]ピロロ[3，5－b]ピラジン－4－オン 252

252b（120 mg、0.21 mmol）及び水酸化リチウム（23 mg、0.82 mmol）のTHF（6 mL）、i－プロパノール（4 mL）及び水（2 mL）中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を水（5 mL）で希釈した。得られた混合物をジクロロメタン（2×10 mL）で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、252（52 mg、47%）を白色固体として得た。MS-ESI： $[\text{M}+\text{H}]^+$  542.3.  $^1\text{H}$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.06（d, J=5.5 Hz, 1H），8.09（s, 1H），8.07（s, 1H），7.41（s, 1H），7.33（d, J=5.0 Hz, 1H），6.56（s, 1H），5.88（s, 1H），4.97（t, J = 4.5 Hz, 1H），4.50-4.41（m, 2H），4.24-4.19（m, 3H），3.93-3.85（m, 3H），3.59（s, 3H），2.62-2.57（m, 2H），2.43（s, 2H），2.19（s, 3H），1.27-1.23（m, 重複, 9H）。

#### 【0759】

（実施例253a）

4－ブロモ－6－クロロ－2－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピリダジン－3（2H）－オン 253a



磁気攪拌機を装着した500 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、無水DMF（150 mL）及び4－ブロモ－6－クロロ－ピリダジン－3（2H）－オン（10.0 g、47.8 mmol）を仕込んだ。反応混合物を0℃に冷却し、水素化ナトリウムを加えた。反応物を0℃で20分間攪拌した。この後、2－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（11.9 g、71.6 mmol）を加え、冷却浴を除去し、反応物を室温で3時間攪拌した。次いで反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）でクエンチし

た。混合物を酢酸エチル（ $2 \times 300 \text{ mL}$ ）で抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、253aを黄色油状物として収率56%（9.00g）で得た： $^1\text{H}$  NMR（300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.02 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.79 (t, 2H,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 0.96 (t, 2H,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 0.01 (s, 9H).

# 【0760】

（実施例253b）

（S）-tert-ブチル4-（6-（6-クロロ-3-オキソ-2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）-メチル）-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ）ピリジン-3-イル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート253b

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、（S）-tert-ブチル4-（6-アミノピリジン-3-イル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート191f（580mg、2.0mmol）、253a（1.36g、4.0mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （180mg、0.20mmol）、キサントホス（230mg、0.40mmol）、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （1.3g、4.0mmol）及びジオキサン（20mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を4：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、253b（1.0g、91%）を黄色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 551.2

# 【0761】

（実施例253c）

（S）-6-クロロ-4-（5-（2-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）ピリダジン-3（2H）-オン253c

50mLの丸底フラスコに、253b（551mg、1.0mmol）、濃HCl（2mL）及びメタノール（10mL）を仕込んだ。混合物を室温で終夜撹拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して253cを得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 321.1

# 【0762】

（実施例253d）

（S）-6-クロロ-4-（5-（2-メチル-4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イルアミノ）ピリダジン-3（2H）-オン253d

磁気撹拌機を装着した50mLの丸底フラスコに、253c（321mg、1.0mmol）、3-オキセタノン（142mg、2.0mmol）、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ （125mg、2.0mmol）、 $\text{ZnCl}_2$ （272mg、2.0mmol）及びメタノール（10mL）を仕込んだ。混合物を室温で終夜撹拌し、減圧下に濃縮した。水（20mL）を残留物に加え、得られた混合物をジクロロメタン（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、253d（210mg、56%）を黄色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 377.3。

# 【0763】

（実施例253e）

（2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）, 7-ジエン-10-イル〕-4-〔5-（〔5-〔（2S）-2-メチル-4-（オキセタン-3-イル）ピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル〕ピリジン-3-イル）メチルアセテート253e

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、253d（172mg、0.46mmol）、（3-（アセトキシメチル）-2-（7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔1

, 2-a] ピラジン-2 (6H) -イル) ピリジン-4-イル) ボロン酸 199e (0.91 g、2.29 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg、0.050 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg、0.92 mmol)、酢酸ナトリウム (75 mg、0.050 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を 20 : 1 酢酸エチル／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、253e (100 mg、31%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 694.3。

#### 【0764】

(実施例 253)

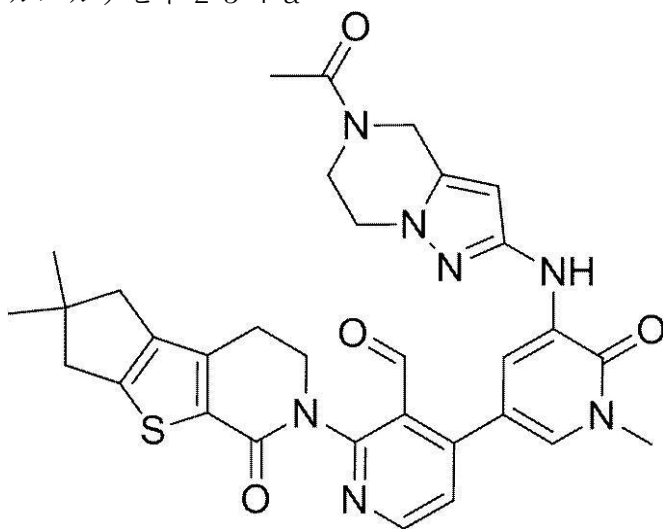
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 253

磁気攪拌機を装着した 25 mL の一口丸底フラスコに、253e (92 mg、0.13 mmol)、水酸化リチウム (16 mg、0.65 mmol)、THF (2 mL)、i-プロパノール (2 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。水 (10 mL) を残留物に加え、得られた混合物をジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、253 (22 mg、26%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 3.0 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.74-4.68 (m, 3H), 4.65-4.58 (m, 3H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 【0765】

(実施例 254a)

4-[5-(5-アセチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 254a



254a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、3-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル-アミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン209d (344 mg、0.83 mmol)、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8), 2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド109a (202 mg、0.56 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg、0.028 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (235 mg、1.11 mmol)、酢酸ナトリウム (91 mg、1.11 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100 °Cで1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、254a (400 mg、粗製物) を得、これを更には精製せずに次のステップに直接使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612.3

# 【0766】

(実施例254)

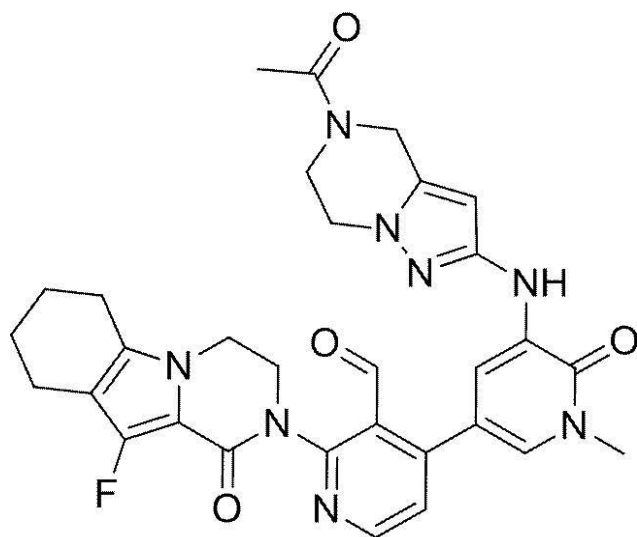
3-[4-[5-[ (5-アセチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]チエノ[1, 3-c]ピリジン-4-オン254

254a (98 mg、0.16 mmol) のメタノール及びジクロロメタン中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (13 mg、0.33 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、254 (53 mg、54%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T=80°C) δ 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 3H), 4.46-4.45 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

# 【0767】

(実施例255a)

4-(5-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド255a

**255a**

実施例 246 に記載した手順に従い、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2 (1H)-イル) ニコチンアルデヒド 134c (200mg、0.575mmol) 及び 3-(5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジシン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 209d (356mg、0.863mmol) を出発物として、255a を赤色油状物として得た (320mg、93%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 599.3$

【0768】

(実施例 255)

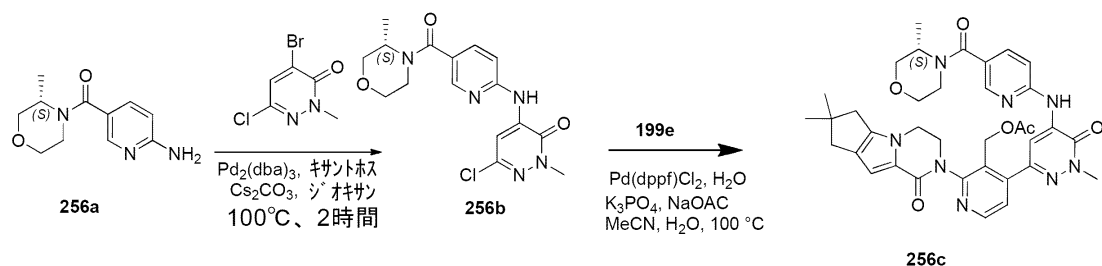
2-[4-[5-[ (5-アセチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジシン-2-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-10-フルオロ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1-オン 255

実施例 254 に記載した手順に従い、255a (200mg、0.334mmol) を出発物として、255 を白色固体として得た (55.5mg、28%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 601.3$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , T=80°C)  $\delta$  8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.70-4.63 (m, 3H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.10-3.86 (m, 重複, 8H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 4H)。

【0769】

(実施例 256a)

(S)-(6-アミノピリジン-3-イル)(3-メチルモルホリノ)メタノン 256a



(S)-3-メチルモルホリン (1.5g、15.0mmol) のエタノール (20mL) 中溶液に、EDCI (3.33g、17.4mmol)、HOBt (2.35g、1

7. 4 mmol) 及び 6-アミノニコチン酸 (2.07 g、15.0 mmol) を室温で加えた。18 時間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過した。固体を 2 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルから酢酸エチル自体で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、256a (1.0 g、30%) を白色固体として得た。MS-E SI : 222.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0770】

(実施例 256b)

(S)-5-ブromo-1-メチル-3-(5-(3-メチルモルホリン-4-カルボニルピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン)256b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (10 mL)、256a (111 mg、0.50 mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (134 mg、0.60 mmol)、炭酸セシウム (326 mg、1.0 mmol)、キサントホス (29 mg、0.05 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (23 mg、0.025 mmol) を仕込んだ。系を吸引 / アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しの供し、100 °C で 5 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (3 × 30 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル / 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 2) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、256b (140 mg、77%) を黄色固体として得た。MS-E SI : [M+H]<sup>+</sup> 364.3

#### 【0771】

(実施例 256c)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-{[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]カルボニル}ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート)256c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 25 mL の一口丸底フラスコに、256b (140 mg、0.38 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199e (159 mg、0.40 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 mg、0.40 mmol)、酢酸ナトリウム (33 mg、0.40 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (15 mg、0.020 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を吸引 / アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しの供し、100 °C で 2.5 時間加熱した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (30 mL) 及び水 (30 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。暗色残留物を 60 : 1 ジクロロメタン : メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、256c (90 mg、35%) を黄色固体として得た。MS-E SI : [M+H]<sup>+</sup> 681.3

#### 【0772】

(実施例 256)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 256

256c (90 mg、0.13 mmol) の THF / i-プロパノール / 水 (2.0 / 1 / 0.5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (31 mg、1.3 mmol) を室温で加え

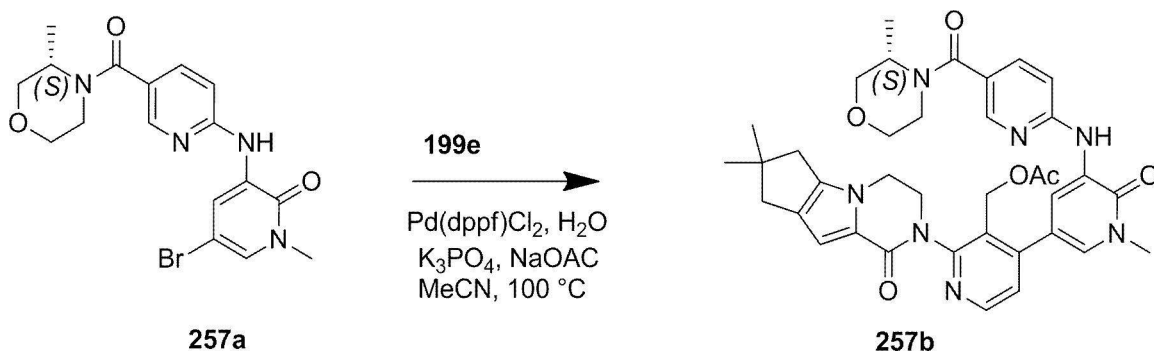
た。反応物を 3 時間攪拌した後、LCMS は、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (15 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、256 (40 mg、48%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 639.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 4.02-3.88 (m, 重複, 6H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).

10

## 【0773】

(実施例 257)

(S)-5-ブromo-1-メチル-3-(5-(3-メチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 257a



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、(S)-6-アミノピリジン-3-イル (3-メチルモルホリン) メタノン (222 mg、1.0 mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (320 mg、1.2 mmol)、炭酸セシウム (652 mg、2 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (10 mL) を仕込んだ。窒素を懸濁液に 10 分間吹き込んだ後、キサントホス (58 mg、0.10 mmol) 及び トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (46 mg、0.050 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しの供し、2.5 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2 × 30 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (2:1 ~ 1:2) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、257a (280 mg、69%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 407.3

30

## 【0774】

(実施例 257b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-{[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]カルボニル}ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート 257b

40

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 25 mL の一口丸底フラスコに、257a (203 mg、0.50 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199e (640 mg、1.6 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg、1.0 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (18 mg、0.025 mmol)、酢酸ナトリウム (82 mg、1.0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び

50

水 (0.2 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2.5時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20 mL) 及び水 (20 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。暗色残留物を60:1ジクロロメタン／メタノールで溶解するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、257b (160 mg、47%) を黒色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 680.1

#### 【0775】

(実施例257)

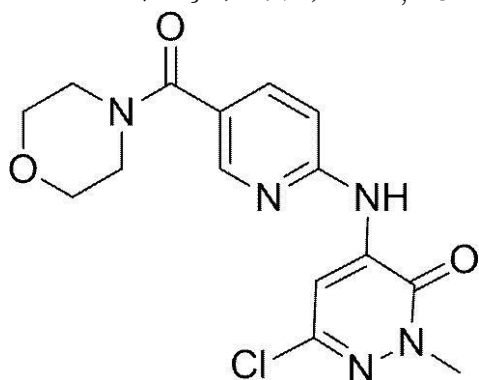
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[ (3S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン257

257b (157 mg、0.23 mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (2/2/0.5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (55 mg、2.3 mmol) を室温で加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。混合物を水 (15 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLC (A: 水中1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; B: アセトニトリル) により精製して、257 (52 mg、35%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 重複, 5H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0776】

(実施例258a)

6-クロロ-2-メチル-4-( {5-[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} アミノ)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン258a



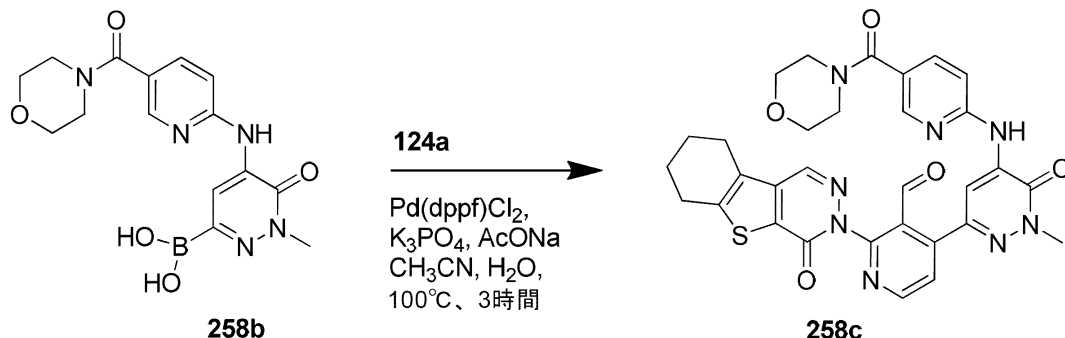
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (40 mL)、(6-アミノピリジン-3-イル) (モルホリン) -メタノン (2.07 g、10.0 mmol)、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン111a (3.35 g、15.0 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (915 mg、1.0 mmol)、キサントホス (578 mg、1.0 mmol) 及び炭酸セシウム (6.52 g、20 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で8時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水

し、減圧下に濃縮して、258a (2.45g、51%) を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+ 350.1$

【0777】

(実施例258b)

1-メチル-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルボロン酸258b



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、258a (2.0g、5.73mmol、1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (7.56g、28.6mmol、5.0当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (465mg、0.57mmol、0.1当量)、X-Phos (461mg、1.14mmol、0.2当量)、酢酸カリウム (1.11g、11.4mmol、2.0当量) 及びジオキサン (50mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を50°Cで6時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を1:3酢酸エチル/石油エーテルで洗浄して、258b (1.70g、83%) を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS:  $[M+H]^+ 360.1$

20

【0778】

(実施例258c)

4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド258c

30

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-{6-オキソ-8-チア-4,5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9),2(7),3-トリエン-5-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド124a (100mg、0.29mmol)、258b (128mg、0.36mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24mg、0.031mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123mg、0.58mmol)、酢酸ナトリウム (57mg、0.58mmol)、アセトニトリル (30mL) 及び水 (3mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで3時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を1:3石油/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、258c (45mg、25%) を黄色固体として得た (45mg、25%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 625.2$

40

【0779】

(実施例258)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロベンゾチオフェン[2,3-d]ピリダジン-4-オン258

258c (45mg、0.071mmol)、NaBH<sub>4</sub> (8mg、0.21mmol) 及びメタノール (7mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (5mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×10mL)

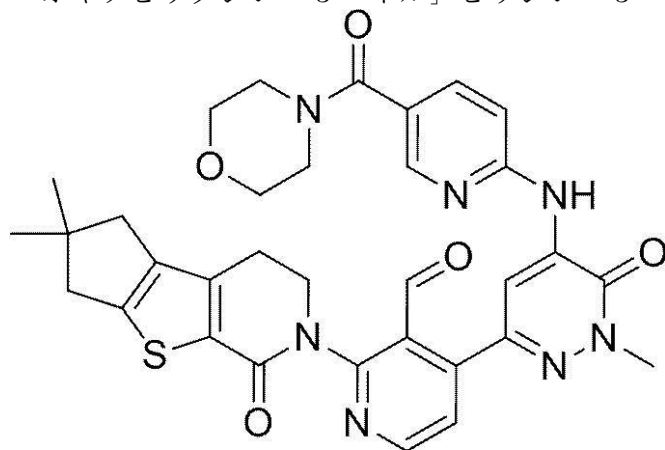
50

で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、258 (24 mg、53%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  627.2.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 8H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 4H).

# 【0780】

(実施例259a)

2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-1 (8), 2 (6)-ジェン-10-イル} -4- [1-メチル-5- ( {5- [ (モルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} アミノ) -6-オキソピリダジン-3-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド259a



**259a**

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、4-クロロ-2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-1 (8), 2 (6)-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド109a (144 mg、0.40 mmol)、1-メチル-5- (5- (モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イルアミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルボロン酸258a (215 mg、0.60 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (16 mg、0.020 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 三水和物 (207 mg、0.80 mmol)、酢酸ナトリウム (66 mg、0.80 mmol)、アセトニトリル (15 mL) 及び水 (1.5 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、259aを黄色固体として得た (80 mg、30%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  640.3。

# 【0781】

(実施例259)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [5- (モルホリン-4-カルボニル) -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソピリダジン-3-イル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] チエノ [1, 3-c] ピリジン-4-オン259

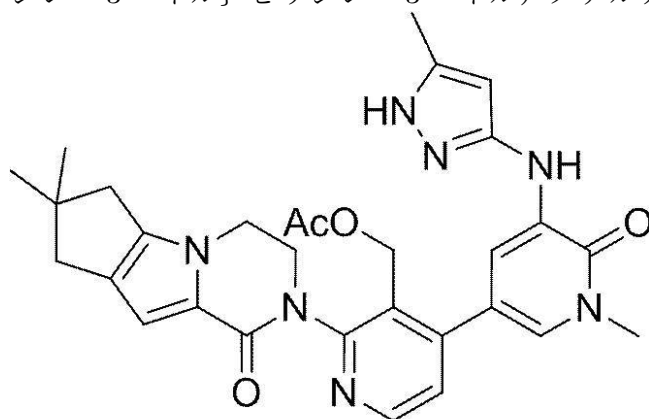
259a (80 mg、0.12 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (14 mg、0.36 mmol) 及びメタノール (5 mL) の混合物を、室温で1時間攪拌した。次いでこれをブライン (5 mL) でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。得られた残留物を逆相

分取HPLCにより精製して、259を白色固体として得た(38mg、49%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  642.8.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 8H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

# 【0782】

(実施例260a)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート260a



**260a**

還流冷却器を装着した丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリジン-2(1H)-オン218a(201mg、0.71mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(282mg、0.71mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(51mg、0.07mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(301mg、1.42mmol)、酢酸ナトリウム(116mg、1.42mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.2mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:20メタノール/ジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、260aを赤色固体として得た(150mg、38%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  556.3

# 【0783】

(実施例260)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン260

260a(150mg、0.27mmol)及び水酸化リチウム(13mg、0.54mmol)のTHF(6mL)、i-プロパノール(4mL)及び水(2mL)中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水(5mL)で希釈した。次いでこれをジクロロメタン(2×10mL)で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、260(28mg、



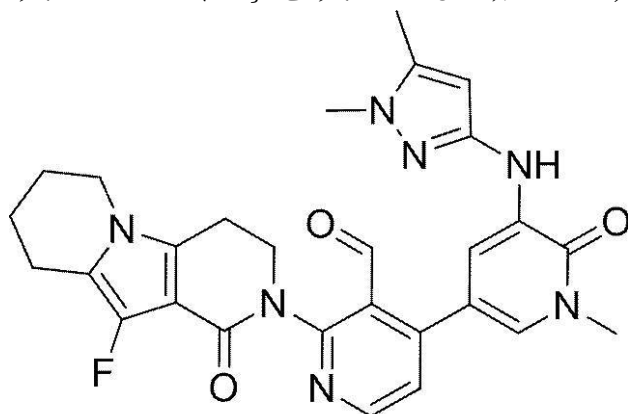
20%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  514.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.76 (s, 1 H), 8.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 8.07-8.05 (m, 2 H), 7.38-7.31 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.95-4.93 (m, 1 H), 4.48-4.39 (m, 2 H), 4.22-4.18 (m, 3 H), 3.83 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.64-2.56 (m, 2 H), 2.36-2.34 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H).

【0784】

(実施例261a)

4- {5- [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {10-フルオロ-1-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H-ピリド [3, 4-b] インドリジン-2-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 261a

10



20

261a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2- (10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H) -イル) ニコチンアルデヒド 134c (97mg、0.28mmol)、3- [(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-5- (テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン 218a (192.6mg、0.56mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (54.9mg、0.060mmol)、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン (50.2mg、0.18mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (182.6mg、0.56mmol)、ジオキサン (8mL) 及び水 (0.25mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で2時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残留物を35:1酢酸エチル/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、261a (90mg、61%) を黒色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  530.2

30

【0785】

(実施例261)

40

2- [4- [5- [(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -10-フルオロ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-1-オン 261

261a (90.0mg、0.17mmol) のメタノール (5mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (64.6mg、1.7mmol) を室温で加えた。反応物を0.5時間攪拌した。次いでこれを水 (2mL) でクエンチし、真空で蒸発させた。残留物をジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、261 (47.0mg、52%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  532.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J$

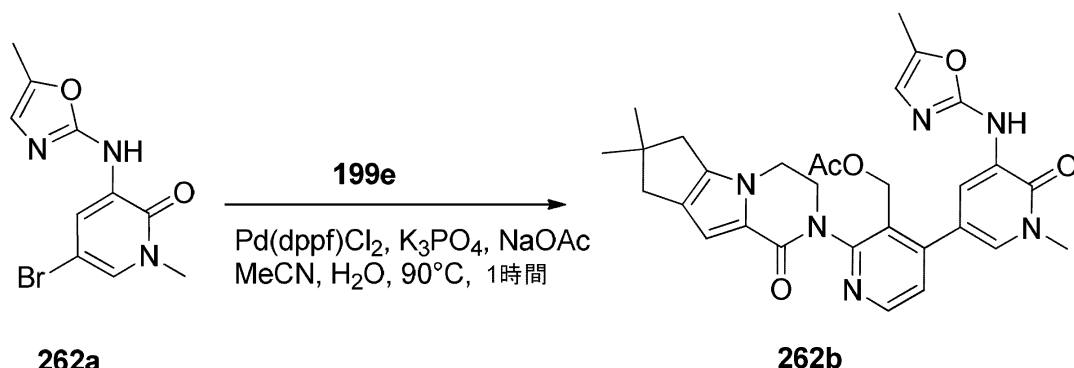
50

= 5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31(d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H)

【0786】

(実施例262a)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチルオキサゾール-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン262a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-メチルオキサゾール-2-アミン(276mg、2.82mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(753mg、2.82mmol)、トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(256mg、0.28mmol)、キサントホス(324mg、0.56mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8g、5.64mmol)及び1,4-ジオキサン(30mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を92°Cで3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、262aを白色固体として得た(702mg、88%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284.1。

【0787】

(実施例262b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート262b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、262a(150mg、0.53mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(421mg、1.06mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(37mg、0.050mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(225mg、1.06mmol)、酢酸ナトリウム(87mg、1.06mmol)、水(0.5mL)及びアセトニトリル(10mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90°Cで1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(50:1~30:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、262bを黄色固体として得た(100mg、34%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556.9。

【0788】

(実施例262)

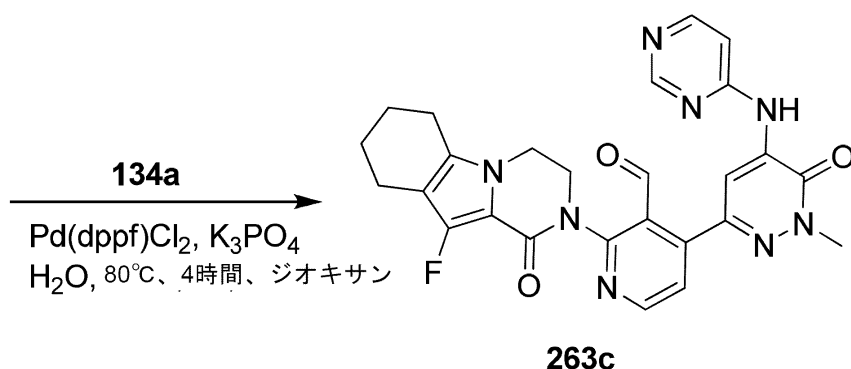
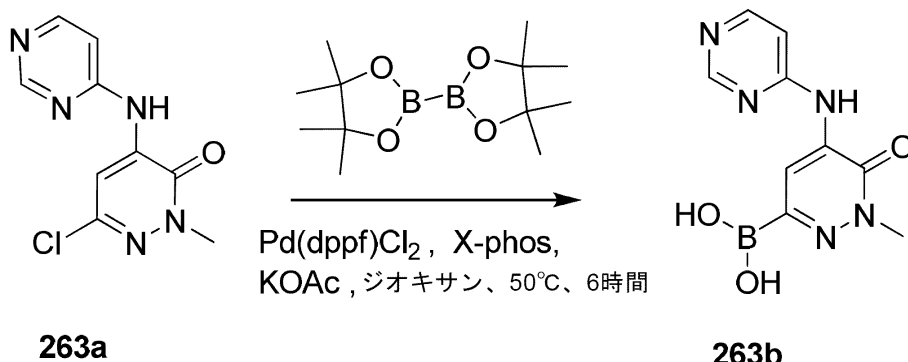
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 262

262b (100mg、0.18mmol) 及び水酸化リチウム (108mg、4.5mmol) の i-プロパノール/THF/水 (4/4/2mL) 中混合物を、35℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物に水 (5mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、262を白色固体として得た (21.0mg、23%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  515.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

【0789】

(実施例 263a)

6-クロロ-2-メチル-4-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン 263a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (150mL)、ピリミジン-4-アミン (1.7g、18.0mmol)、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (4.0g、18.0mmol) 及び炭酸セシウム (11.74g、36.0mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (1.04g、1.8mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (823mg、0.9mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、15時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×50mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物をアセトニトリル (5mL) で洗浄して、263a (2.99g、70%) を黄色固体として得た。MS:  $[M+H]^+$  238

## 【0790】

(実施例263b)

1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル-ボロン酸263b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、263a (500mg、2.11mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (2.68g、10.6mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170mg、0.20mmol)、X-phos (170mg、0.40mmol)、酢酸カリウム (410mg、4.21mmol) 及びジオキサン (30mL) を仕込んだ。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、50℃で6時間攪拌した。LCMSは、263aが完全に263bに転化していることを示した。

10

## 【0791】

(実施例263c)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ニコチンアルデヒド263c

263bの混合物に、室温で4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド134c (300mg、0.90mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170mg、0.20mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103mg、0.40mmol) 及び水 (2mL) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに再度供し、80℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水 (30mL) で希釈し、濾過した。濾液をジクロロメタン (2×30mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール (40:1~20:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、263cを黄色固体として得た (210mg、45%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 515.3

20

## 【0792】

(実施例263)

10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン263

磁気攪拌機を装着した100mLの一口丸底フラスコに、263c (100mg、0.19mmol)、NaBH<sub>4</sub> (30mg、0.78mmol) 及びメタノール (20mL) を仕込んだ。混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いでこれを水 (30mL) で希釈し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×30mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCで精製して、263を白色固体として得た (67mg、68%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 517.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H).

40

## 【0793】

(実施例264a)

2-(4-アミノピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール264a



30

40

50

4 c

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、264b (170 mg、0.50 mmol)、(3-(アセトキシメチル)-2-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジニン-2(6H)-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸199e (200 mg、0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg、0.050 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg、1.0 mmol)、水(0.5 mL)及びテトラヒドロフラン(10 mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を6時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、264cを茶褐色固体として得た(200 mg、54%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612.3

10

## 【0796】

(実施例264)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン264

264c (170 mg、0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)及び水(2 mL)中溶液に、水酸化リチウム(64 mg、3.0 mmol)を加えた。反応混合物を35℃で2時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、264 (86 mg、46%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.14 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 重複, 3H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 重複, 6H).

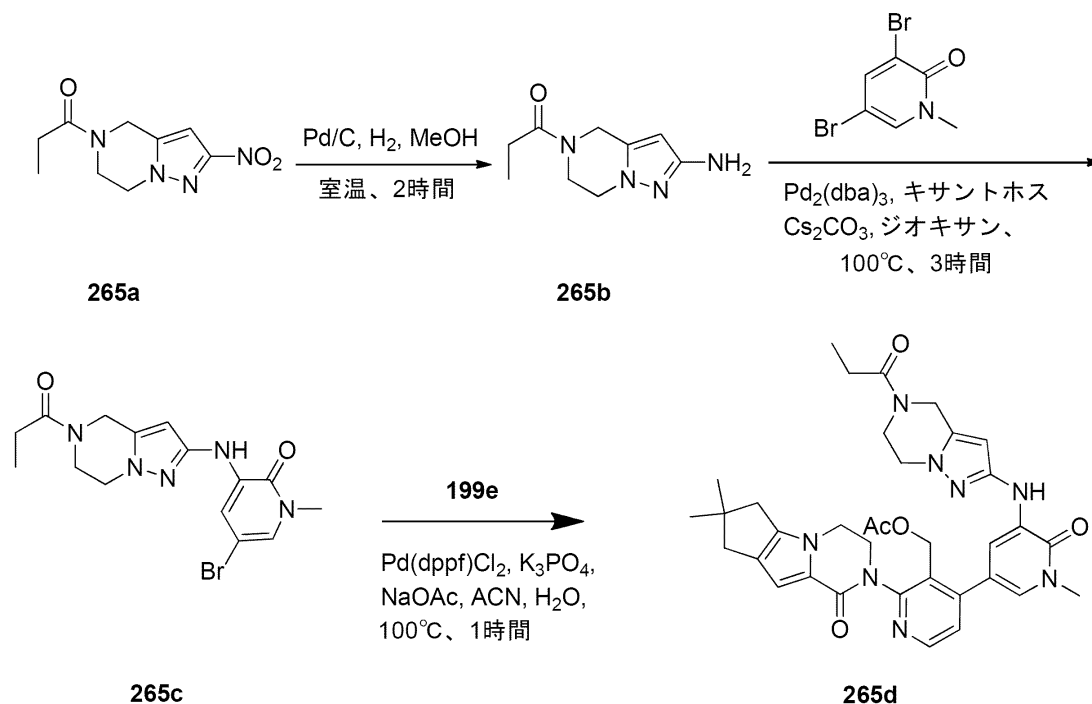
20

## 【0797】

(実施例265a)

1-(2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)プロパン-1-オン265a

30



2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン 209a (200 mg、1.19 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 中溶液に、Et<sub>3</sub>N (240 mg、2.38 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、プロピオニルクロリド (121 mg、1.31 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、265a (260 mg、98%) を白色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 225.0

【 0 7 9 8 】

(实施例 265b)

1 - (2-アミノ-6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-5 (4H) -イル) プロパン-1-オン 265b

265a (260 mg, 1.16 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、10 % Pd/C (26 mg) を加えた。系を排気し、次いで H<sub>2</sub> で再充填した。2 時間攪拌した後、LCMS による反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、265b を黄色固体として得た (225 mg, 99 %)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 195.1

【 0 7 9 9 】

(実施例 265c)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-プロピオニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラ  
ゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H) -オン 265c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、265b (200 mg、1.03 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (414 mg、1.55 mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (47 mg、0.052 mmol)、キサントホス (60 mg、0.103 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (671.6 mg、2.06 mmol) 及びジオキサン (20 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100 °Cで3時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を80:1ジクロロメタン／メタノール

ールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、265c (280 mg、72%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 380.2$

【0800】

(実施例265d)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- [1-メチル-6-オキソ-5- ( {5-プロパノイル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-イル) メチルアセテート265d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、265c (200 mg、0.53 mmol)、{3- [(アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (834 mg、2.10 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg、0.0263 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (223 mg、1.052 mmol)、酢酸ナトリウム (86 mg、1.052 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (5 滴) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100℃で3時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、265d (100 mg、29%) を黄色油状物として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 653.3$

【0801】

(実施例265)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-6-オキソ-5- [(5-プロパノイル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ] -3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン265

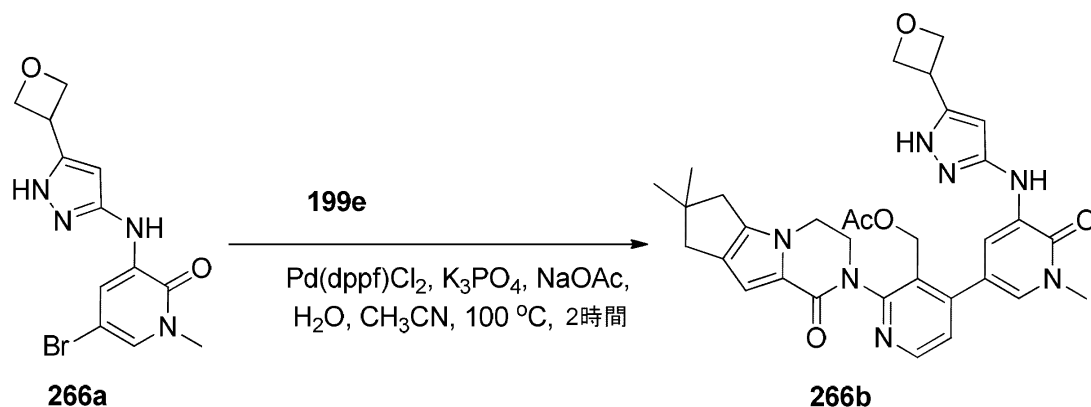
265d (100 mg、0.153 mmol) のTHF (3 mL)、i-プロパノール (3 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (37 mg、1.53 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、265 (50 mg、54%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 611.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T=80℃) δ 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 重複, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.03 (t, J = 12.0 Hz, 3H).

【0802】

(実施例266a)

5-ブromo-1-メチル-3- ( (5- (オキセタン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) ピリジン-2 (1H) -オン266a





10

図 26 の反応図式に従い、266a を調製した。

### 【0803】

(実施例 266b)

(2'-(7,7-ジメチル-1-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-2(6H)-イル)-1-メチル-5-((5-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-3'-イル)メチルアセテート 266b

20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 25 mL の一口丸底フラスコに、266a (33 mg、0.10 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ポロン酸 199e (60 mg、0.15 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg、0.010 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg、0.20 mmol)、酢酸ナトリウム (16 mg、0.20 mmol)、アセトニトリル (6 mL)、水 (0.1 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 2 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を 30:1 ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、266b を白色固体として得た (17 mg、28%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598.4

30

### 【0804】

(実施例 266)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 266

266b (15 mg、0.025 mmol) 及び水酸化リチウム (6 mg、0.25 mmol) の i-プロパノール／THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、30 °C で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を水 (5 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、266 (4.5 mg、33%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 3H), 1.29 (s, 6H).

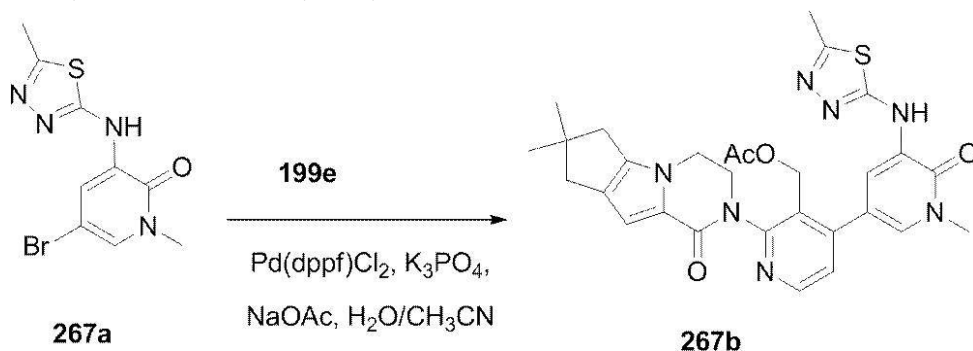
40

### 【0805】

(実施例 267a)

50

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 267a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン(1.15g、10.0mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(4.00g、15.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (916mg、1.0mmol)、キサントホス(1.16g、2.0mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (6.52g、20.0mmol)及びジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、267a(2.2g、73%)を白色固体として得た。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 301.2$

20

【0806】

(実施例267b)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート 267b

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、267a(150mg、0.50mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(640mg、1.5mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (37mg、0.050mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (212mg、1.0mmol)、酢酸ナトリウム(82mg、1.0mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.2mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、267b(80mg、28%)を黄色固体として得た。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 574.2$

30

【0807】

(実施例267)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン 267

磁気攪拌機を装着した25mLの丸底フラスコに、267b(80mg、0.14mmol)、水酸化リチウム(17mg、0.70mmol)、THF(2mL)、i-プロパノール(2mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水(5mL)で希釈し、ジクロロメタン(10mL×3)で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、267(32mg、43%)を白色固体として得た。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 532.3$ . <sup>1</sup>H NMR (50

40

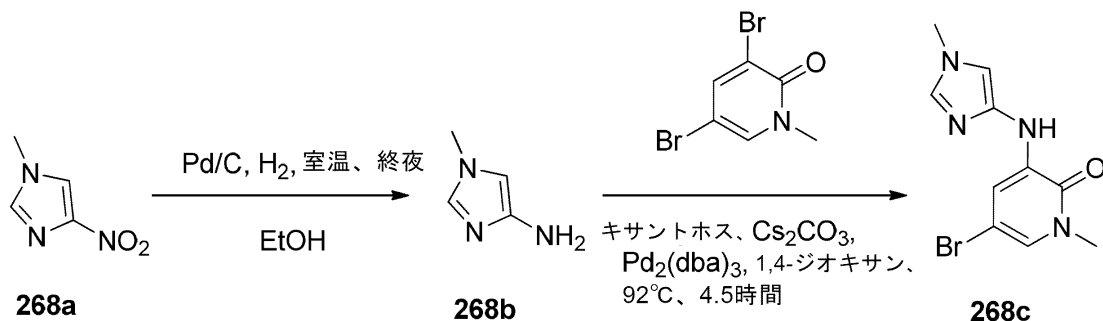
50

0 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.19 (s, 1H), 8.57 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.92 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

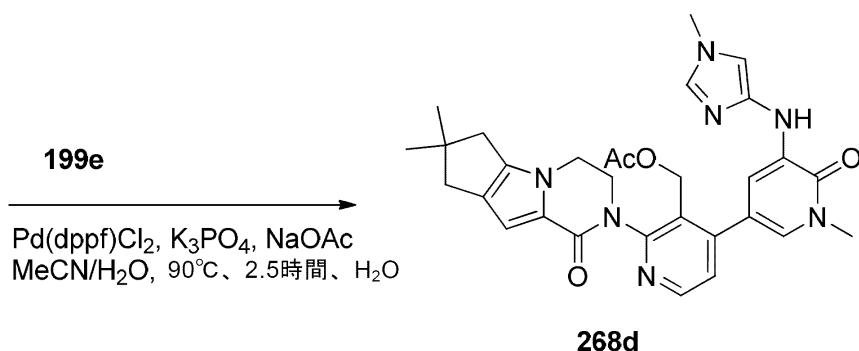
【0808】

(実施例268a)

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール268a



10



20

4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.0 g、17.7 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.67 g、26.5 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中混合物に、室温で攪拌しながらヨードメタン (1.3 mL、3.0 g、21.2 mmol) を滴下添加した。得られた混合物を 60°C で終夜攪拌した。次いでこれを減圧下に蒸発させ、残留物を水 (20 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を 100 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、268a を黄色固体として得た (1.8 g、82%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 128.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

30

【0809】

(実施例268b)

1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン268b

100 mL の丸底フラスコに、268a (1.6 g、12.6 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、160 mg) 及びエタノール (15 mL) を仕込んだ。フラスコを排気し、水素ガスを仕込み、室温で終夜攪拌した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、268b (1.2 g、98%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 98.2

40

【0810】

(実施例268c)

5-ブロモ-1-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン268c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン (50 mL)、268b (1.1 g、11.3 mmol)、3,5-ジブロモ-1

50

ーメチルピリジン-2 (1H) -オン (3.0 g、11.3 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.0 g、1.13 mmol)、キサントホス (1.3 g、2.26 mmol) 及び炭酸セシウム (7.3 g、22.6 mmol) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を92℃で4.5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール (100:1~50:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、268c (2.4 g、76%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 283.1

#### 【0811】

(実施例268d)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 268d

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、268c (150mg、0.53 mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (80.4mg、0.21 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17.2mg、0.021 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89mg、0.42 mmol)、酢酸ナトリウム (57.1mg、0.42 mmol)、水 (0.2mL) 及びアセトニトリル (10mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2.5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール (30:1~20:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、268d (110mg、37.2%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556.4。

#### 【0812】

(実施例268)

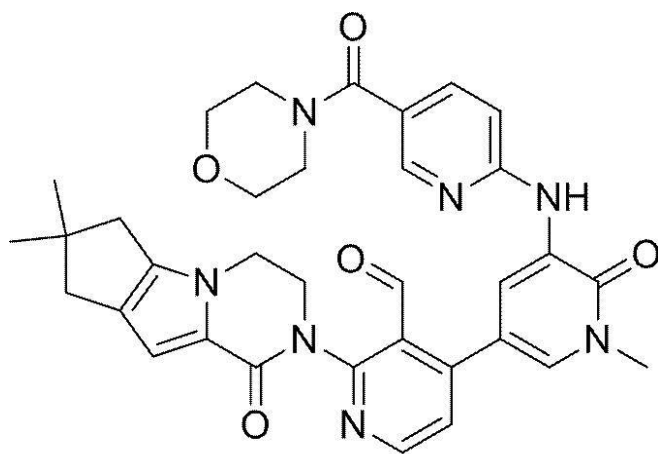
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルイミダゾール-4-イル) アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 268

268d (100mg、0.18 mmol) 及び水酸化リチウム (189mg、4.5 mmol) のi-プロパノール／THF (1:1、4.0mL) 及び水 (1.0mL) 中混合物を、35℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物に水 (5mL) を加え、得られた混合物をジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、268 (19.8mg、22%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

#### 【0813】

(実施例269a)

2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル}-4-[1-メチル-5-({5-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-カルバルデヒド 269a

**269a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、4-クロロ-2-  
 - {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>,  
<sup>6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 108  
 a (100 mg, 0.29 mmol)、1-メチル-3-(5-(モルホリン-4-カル  
 ボニル) ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3,  
 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H)-オン 111c (192 mg,  
 0.44 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0.015 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 20  
 (123 mg, 0.58 mmol)、酢酸ナトリウム (47 mg, 0.58 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (5 滴) を仕込んだ。吸引/N<sub>2</sub> フラッシュを  
 3 回繰り返した後、混合物を100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分  
 析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過し  
 た。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメ  
 タン/メタノール 40:1) により精製して、269a (150 mg, 83%) を茶褐色  
 固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 621.8

**【0814】**

(実施例 269)

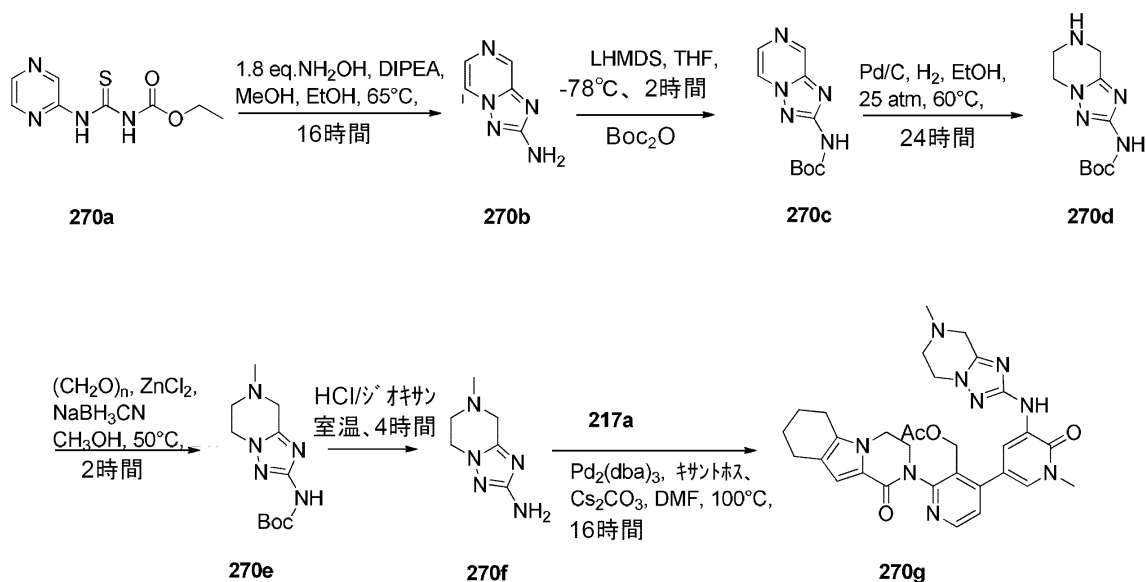
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-(モルホリン-4-  
 カルボニル)-2-ピリジル] アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]  
 -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3,  
 5-b] ピラジン-4-オン 269 30

269a (150 mg, 0.24 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (18.2 mg, 0.482 mmol) を加えた。室  
 温で1時間攪拌した後、混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、減圧下に  
 濃縮した。残留物をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライ  
 ンで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮し、逆相分取HPLCにより精製して  
 、269 (114 mg, 76%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 624.3. <sup>1</sup>H NMR  
 (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.5  
 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J =  
 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4  
 .25-4.19 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.62-3.60 (重複, m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.52  
 -3.50 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H). 40

**【0815】**

(実施例 270a)

エチルN-[(ピラジン-2-イル)カルバモチオイル]カルバメート 270a



10

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、ピラジニン-2-アミン (7.6 g、80.0 mmol、1.0当量)、O-エチルカルボンイソチオシアナチデート (12.5 g、95.4 mmol、1.2当量) 及びジオキサン (150 mL) を仕込んだ。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応が完結した後、これを減圧下に濃縮して約20 mL容量にし、得られた懸濁液を濾過した。固体を採取し、酢酸エチル (3×20 mL) で洗浄して、270a (14.0 g、77%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 227.3

20

## 【0816】

(実施例270b)

[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニン-2-アミン 270b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、270a (6.00 g、26.43 mmol、1.0当量)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.32 g、47.52 mmol、1.8当量)、DIPEA (12 mL)、エタノール (40 mL) 及びメタノール (40 mL) を仕込んだ。反応混合物を65°Cで16時間攪拌した。反応が完結した後、これを室温に冷却し、減圧下に濃縮して約20 mL容量にした。得られた懸濁液を濾取し、固体を60:1ジクロロメタン/エタノール (50 mL) で洗浄して、270b (3.3 g、92%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 136.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 1.0, 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H).

30

## 【0817】

(実施例270c)

tert-ブチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピラジニン-2-イルカルバメート 270c

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、270b (2.00 g、14.8 mmol、1.0当量)、Boc<sub>2</sub>O (3.87 g、17.77 mmol、1.2当量) 及び無水THF (60 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を-78°Cに冷却し、続いてLHMDs (37.0 mL、37.0 mmol、2.5当量、THF中1.0 M) を加えた。反応物を-78°Cで2時間攪拌した後、これを飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30 mL) でクエンチした。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:4酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、270c (1.87 g、53%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M-t-Bu]<sup>+</sup> 180.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.25 (

40

50

s, 9H).

【0818】

(実施例270d)

tert-ブチル5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルカルバメート270d

100mLの丸底フラスコを窒素でパージし、270c (1.0g、4.25mmol)、炭素担持20%パラジウム(10%含水、200mg)及びエタノール(40mL)を仕込んだ。次いでこれを排気し、水素ガス(25atm)を仕込み、60℃で24時間攪拌した。水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、270d (700mg、68%)を得た。MS-ESI: [M-t-Bu]<sup>+</sup> 184.0

10

【0819】

(実施例270e)

tert-ブチル7-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルカルバメート270e

実施例191iにおける手順に従い、270d (500mg、2.1mmol、1.0当量)、パラホルムアルデヒド(630mg、21.0mmol、10.0当量)、ZnCl<sub>2</sub>/ジエチルエーテル(2.1mL、2.1mmol、1.0M)、NaBH<sub>3</sub>CN(390mg、6.3mmol、3.0当量)及びメタノール(20mL)を出発物として、270eを黄色固体として得た(500mg、94%)。MS-ESI: [M-t-Bu]<sup>+</sup> 198.0。

20

【0820】

(実施例270f)

7-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン270f

実施例131eにおける手順に従い、270e (500mg、1.97mmol)を出発物とし、酸でBocを脱保護して、270fを黄色固体として得た(200mg、66%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 154.1。

【0821】

(実施例270g)

(4-(1-メチル-5-(7-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート270g

30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、270f (100mg、0.65mmol、1.7当量)、(4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート217a (200mg、0.38mmol、1.0当量)、DMF(10mL)及び炭酸セシウム(499mg、1.52mmol、4.0当量)を仕込んだ。窒素を得られた溶液に10分間吹き込んだ後、キサントホス(44mg、0.076mmol、0.20当量)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(35mg、0.038mmol、0.10当量)を加えた。反応混合物を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、100℃で16時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(50mL)と水(10mL)との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、270g (90mg、41%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598.3。

40

50

## 【0822】

(実施例270)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(7-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン270

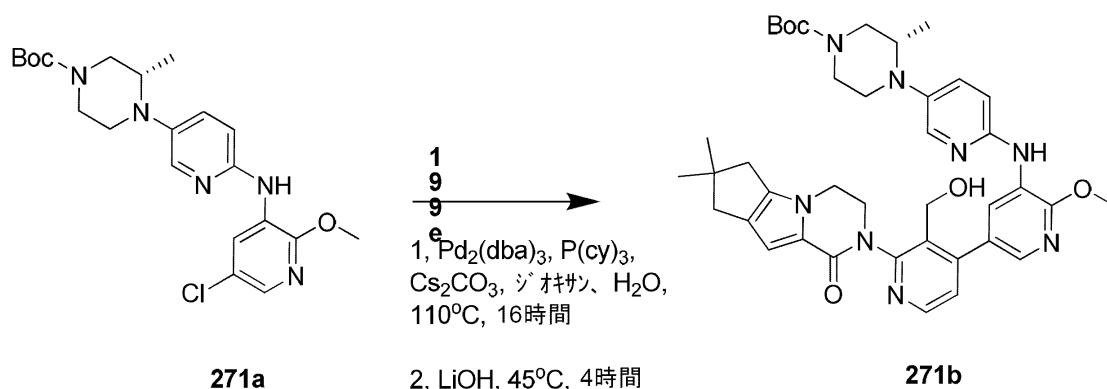
実施例241における手順に従い、270g(90mg、0.15mmol)を出発物として、270を白色固体として得た(47mg、56%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.24-4.02 (m, 5H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 重複, 5H), 2.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 4H).

10

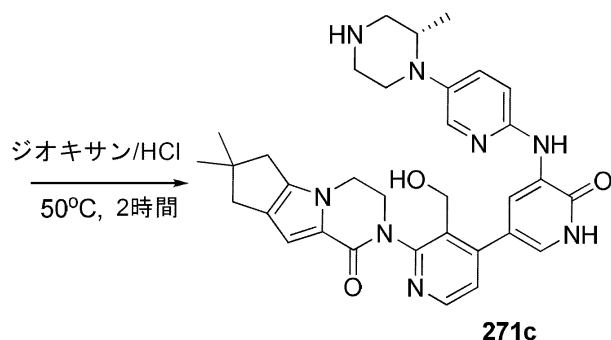
## 【0823】

(実施例271a)

(S)-tert-ブチル4-(6-(5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート271a



20



30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(40mL)、(S)-tert-ブチル4-(6-アミノピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート101h(2.04g、7.0mmol)、3-ブromo-5-クロロ-2-メトキシピリジン(2.8g、12.6mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(640mg、0.70mmol)、キサントホス(404.6mg、0.70mmol)及び炭酸セシウム(4.56g、14.0mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで4時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を1:3酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、271a(1.7g、57%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 434.2

40

## 【0824】

50



(実施例 271b)

tert-ブチル (3S)-4- (6- { [5- (2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -3- (ヒドロキシメチル) ピリジン-4-イル) -2-メトキシピリジン-3-イル] アミノ} ピリジン-3-イル) -3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 271b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、271a (650mg、1.50mmol)、{3- [(アセチルオキシ)メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (1.79g、4.5mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137.2mg、0.15mmol)、P(cy)<sub>3</sub> (167.4mg、0.60mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978mg、3.0mmol)、ジオキサン (20mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を110℃で16時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。水酸化リチウム-水和物 (1.89g、45mmol) 及び水 (2.0mL) を加えた。得られた混合物を45℃で4時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を3:1酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、271b (290mg、27%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 709.3

【0825】

(実施例 271c)

10- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- ( {5- [ (2S)-2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル] -4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-9-オン 271c

271b (286.6mg、0.40mmol) のジオキサン/HCl (30mL) 中溶液を、50℃で2時間攪拌した。これを減圧下に蒸発させて、271c (450mg、粗製物) を黒色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 595.3

【0826】

(実施例 271)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- [ [5- [ (2S)-2-メチル-4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] -2-ピリジル] アミノ] -6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 271

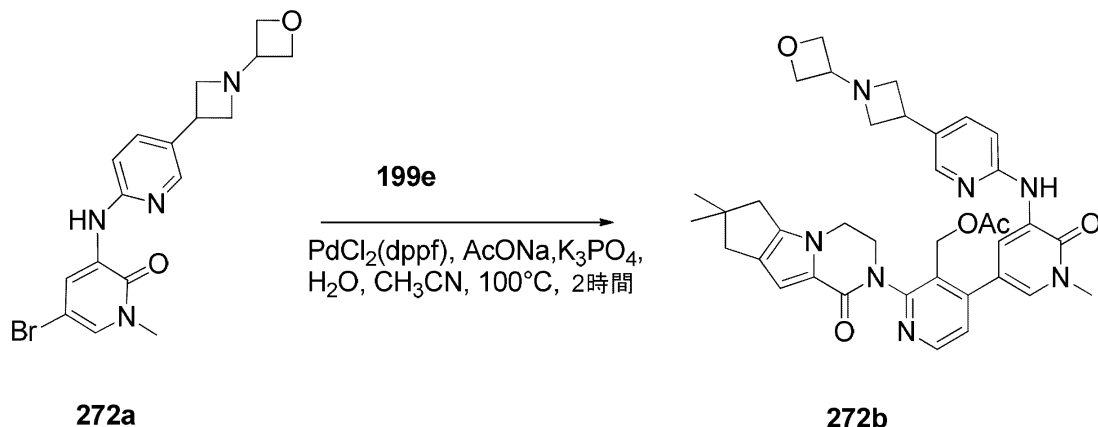
271c (450mg、0.75mmol) のメタノール (10mL) 中溶液に、オキセタン-3-オン (162mg、2.25mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN (141.8mg、2.25mmol) 及びZnCl<sub>2</sub> (306mg、2.25mmol) を加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を水 (5mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (3×10mL) で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、271 (23.0mg、8.8%、2ステップで) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 651.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 5H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 重複, 7H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

【0827】

(実施例 272a)

5-ブロモ-1-メチル-3- (5- (1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-

イル) ピリジン-2-イルアミノ) ピリジン-2 (1H) -オン 272 a



10

3-(5-(アゼチジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン 239 b (140 mg、0.42 mmol)、オキセタン-3-オン (91 mg、1.26 mmol)、NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg、1.26 mmol) 及び塩化亜鉛 (171 mg、1.26 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、50°Cで2時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (5 mL) を残留物に加えた。次いでこれをジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、272 a (145 mg、85%) を得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 390.8

20

【0828】

(実施例 272 b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-({5-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-6-オキソピリジン-3-イル]ピリジン-3-イル)メチルアセテート 272 b

還流冷却器を装着した25 mLの丸底フラスコに、272 a (140 mg、0.35 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199 e (140 mg、0.35 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 mg、0.035 mmol)、酢酸ナトリウム (58 mg、0.70 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148 mg、0.70 mmol)、水 (6 滴) 及びアセトニトリル (6 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、272 b (114 mg、46%) を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 664.4

30

40

【0829】

(実施例 272)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 272

272 b (114 mg、0.17 mmol) 及び水酸化リチウム (41 mg、1.7 mmol) のi-プロパノール/THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、30°Cで1時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を水 (5 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧

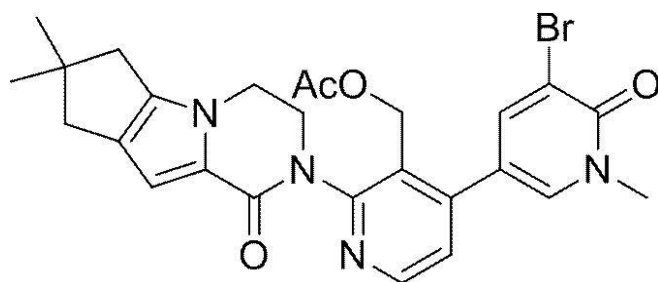
50

下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、272 (52 mg、50%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  622.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$ =2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H), 4.54 (bs, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

# 【0830】

(実施例273a)

[4-(5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチルアセテート273a



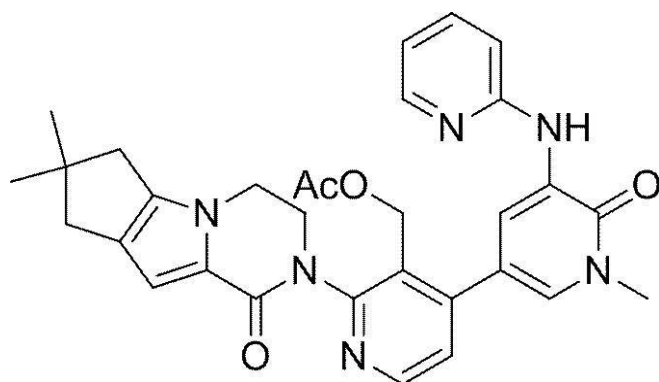
## 273a

磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、3-ブromo-5-ヨード-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン214b (1.57 g、5.0 mmol)、{3-[ (アセチルオキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e (1.98 g、5.0 mmol)、 $PdCl_2$  (dppf) (205 mg、0.25 mmol)、 $K_3PO_4$  (2.12 g、10.0 mmol)、酢酸ナトリウム (820 mg、10.0 mmol)、アセトニトリル (45 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。系を排気し、 $N_2$  で再充填した。反応混合物を30℃で3時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、273a (580 mg、22%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  539.2.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

# 【0831】

(実施例273b)

(2'-(7, 7-ジメチル-1-オキソ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(6H)-イル)-1-メチル-6-オキソ-5-(ピリジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-3'-イル)メチルアセテート273b

**273b**

1ドラムのバイアル中に、乾燥1, 4-ジオキサン(0.2M)中の273a(40mg、0.074mmol)、2-アミノピリジン(1.2当量)、炭酸セシウム(1.5当量)、キサントホス(10mol%)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(5mol%)を加えた。次いで反応物を80℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、次いで反応物をジクロロメタン(3mL)で希釈し、水(2×3mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで粗生成物273bを精製せずに引き続くステップに使用した。

**【0832】**

(実施例273)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(2-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン273

1ドラムのバイアル中に、THF及び水の4:1混合物(1mL)中の273b(1当量)を加えた。次いで水酸化リチウム(1.5当量)を混合物に加え、反応物を室温で16時間攪拌した。次いで反応物をジクロロメタン(3mL)で希釈し、水(2×3mL)で洗浄した。有機層を採取し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、273を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

**【0833】**

(実施例274)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン274

実施例273の手順に従い、2-アミノ-5-メチルピラジンを2-アミノピリジンの代わりに用いて、274を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

**【0834】**

(実施例275)

3-[4-[5-[(5-フルオロ-2-ピリジル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ

－ 3－ピリジル]－ 3－(ヒドロキシメチル)－ 2－ピリジル]－ 7, 7－ジメチル－ 1, 2, 6, 8－テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5－b] ピラジン－ 4－オン 275

実施例 273 の手順に従い、2－アミノ－5－フルオロピリジンを 2－アミノピリジンの代わりに用いて、275 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

10

#### 【0835】

(実施例 276)

6－[[5－[2－(7, 7－ジメチル－4－オキソ－1, 2, 6, 8－テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5－b] ピラジン－3－イル)－3－(ヒドロキシメチル)－4－ピリジル]－1－メチル－2－オキソ－3－ピリジル]アミノ]ピリジン－3－カルボニトリル 276

実施例 273 の手順に従い、2－アミノ－5－シアノピリジンを 2－アミノピリジンの代わりに用いて、276 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

20

#### 【0836】

(実施例 277)

3－[3－(ヒドロキシメチル)－4－[5－[(5－メトキシ－2－ピリジル)アミノ]－1－メチル－6－オキソ－3－ピリジル]－2－ピリジル]－7, 7－ジメチル－1, 2, 6, 8－テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5－b] ピラジン－4－オン 277

実施例 273 の手順に従い、2－アミノ－5－メトキシピリジンを 2－アミノピリジンの代わりに用いて、277 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

30

#### 【0837】

(実施例 278)

3－[4－[5－[(5－シクロプロピル－2－ピリジル)アミノ]－1－メチル－6－オキソ－3－ピリジル]－3－(ヒドロキシメチル)－2－ピリジル]－7, 7－ジメチル－1, 2, 6, 8－テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5－b] ピラジン－4－オン 278

40

実施例 273 の手順に従い、2－アミノ－5－シクロプロピルピリジンを 2－アミノピリジンの代わりに用いて、278 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.90 - 0.85 (m, 1H), 0.67 - 0.58 (m, 2H).

#### 【0838】

50

(実施例 279)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 279

実施例 273 の手順に従い、2-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジンを 2-アミノピリジンの代わりに用いて、279 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

10

【0839】

(実施例 280)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[1-メチル-5-(モルホリン-4-カルボニル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 280

実施例 273 の手順に従い、(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(モルホリン)メタノンを 2-アミノピリジンの代わりに用いて、280 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 7H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

20

【0840】

(実施例 281)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-2-ピリジル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 281

30

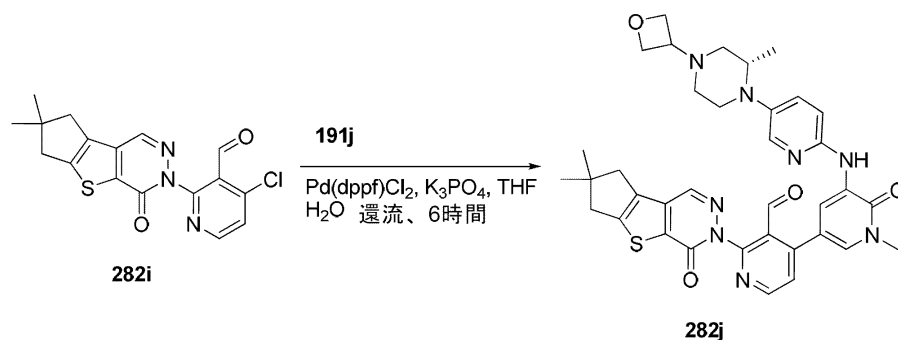
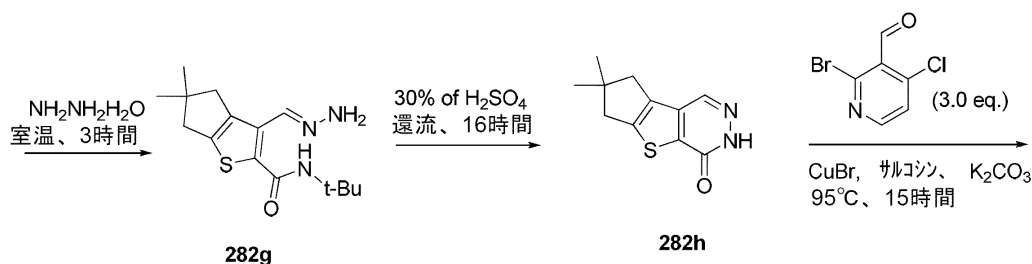
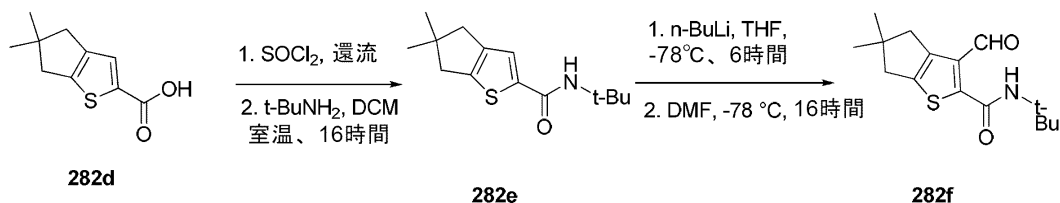
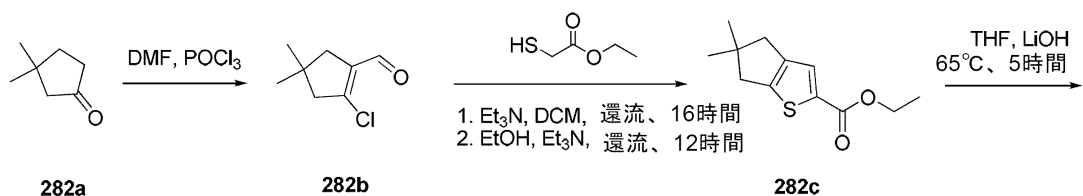
実施例 273 の手順に従い、2-アミノ-5-メチルピリジンを 2-アミノピリジンの代わりに用いて、281 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

【0841】

(実施例 282a)

40

3,3-ジメチルシクロペンタノン 282a



0℃に冷却したCuI (81.0 g、420 mmol) の無水エチルエーテル (500 mL) 中懸濁液に、メチルリチウムのエチルエーテル中溶液 (430 mL、860 mmol、2.0 M) を30分かけて加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。上記混合物に、3-メチルシクロペンタ-2-エノン (33.6 g、350 mmol) を0℃で1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を0℃で更に2時間攪拌した。次いでこれを飽和NH<sub>4</sub>Cl (300 mL) でクエンチし、濾過した。濾液をエチルエーテル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させて、282aを無色油状物として得た (28 g、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

#### 【0842】

(実施例282b)

2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エンカルバルデヒド282b

0℃に冷却したDMF (18.3 g、250 mmol) のジクロロメタン (300 mL) 中溶液に、POCl<sub>3</sub> (40.5 g、250 mmol) を10分かけて加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。上記混合物に、282a (28.0 g、250 mmol) を20分かけて滴下添加した。得られた混合物を20時間加熱還流した。反応混合物を室温

に冷却し、酢酸ナトリウム（60 g）の水（400 g）中溶液中に注ぎ入れた。混合物をジクロロメタン（2×300 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（2×200 mL）で洗浄し、無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させて、282bを無色油状物として得た（33.0 g、粗製物）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99 (s, 1H), 2.62 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).

**【0843】**

（実施例282c）

エチル5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボキシレート282c

282b（33.0 g、粗製物）のジクロロメタン（400 mL）及びトリエチルアミン（60 g、600 mmol）中溶液に、エチル2-メルカプトアセテート（19.2 g、160 mmol）を加えた。反応混合物を6時間加熱還流した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物をエタノール（400 mL）及びトリエチルアミン（60 g、600 mmol）に溶解した。混合物を12時間加熱還流した。これを減圧下に再度濃縮し、残留物を40：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、282cを黄色固体として得た（18.0 g、32%、2ステップで）。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 225.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H).

**【0844】**

（実施例282d）

5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボン酸282d

282c（16.0 g、71.0 mmol）のプロパン-2-オール（200 mL）、テトラヒドロフラン（200 mL）及び水（200 mL）中溶液に、水酸化リチウム（6.82 g、284 mmol）を加えた。反応混合物を65℃で5時間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去した。残留物のpHを塩酸（12 M）で1.0に調節した。沈殿物を濾取し、真空乾固して、282d（12.0 g、86%）を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 196.9

**【0845】**

（実施例282e）

N-tert-ブチル-5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボキサミド282e

282d（12.0 g、61.0 mmol）のSOCl<sub>2</sub>（80 mL）中懸濁液を、65℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン（20 mL）で希釈し、これを2-メチルプロパン-2-アミン（4.45 g、61.0 mmol）及びトリエチルアミン（18.0 g、180 mmol）のジクロロメタン（180 mL）中溶液に加えた。得られた混合物を16時間攪拌し、ジクロロメタン（200 mL）で希釈した。これを水（3×50 mL）で洗浄し、無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させて、282e（15.0 g、97%）を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252.0

**【0846】**

（実施例282f）

N-tert-ブチル-3-ホルミル-5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-カルボキサミド282f

-70℃で冷却した282e（1.5 g、6.0 mmol）の無水THF（60 mL）中溶液に、n-ブチルリチウムの溶液（10.0 mL、25 mmol、ヘキサン中2.5 M）を5分かけて加えた。これを-70℃で6時間攪拌した。DMF（1.3 g、18.0 mmol）を5分かけて加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次いでこれを飽和NH<sub>4</sub>Cl（40 mL）でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過した。濾液を

10

20

30

40

50



減圧下に蒸発させて、282fを黄色固体として得た(1.34g、80%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 280.3$

# 【0847】

(実施例282g)

N-tert-ブチル-3-(ヒドラゾノメチル)-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-2-カルボキサミド282g

85%ヒドラジン水溶液(10mL)のTHF(180mL)中溶液に、無水THF(20mL)中の282f(5.6g、20.0mmol)を5分かけて加えた。これを20℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、282gを黒色固体として得た(6.0g、収率:95%、純度:95%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 294.0$

10

# 【0848】

(実施例282h)

4,4-ジメチル-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-9-オン282h

282g(3.8g、13.0mmol)の30% $H_2SO_4$ (100mL)中溶液を、16時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、282hを黄色固体として得た(1.72g、60%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 221.0$

20

# 【0849】

(実施例282i)

4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド282i

実施例108aに記載した通りの手順に従い、282h(330mg、1.5mmol)及び2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド(950mg、4.5mmol)を出発物として、282iを黄色固体として得た(260mg、48%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 359.9$

# 【0850】

(実施例282j)

30

2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル}-4-[1-メチル-5-(5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド282j

実施例191kの調製における手順に従い、282i(216mg、0.60mmol)及び(S)-1-メチル-3-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン191j(482mg、0.90mmol)を出発物として、282jを黄色固体として得た(407mg、48%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 678.8$

40

# 【0851】

(実施例282)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[5-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン282

実施例191における手順に従い、282j(370mg、0.55mmol)を出発物として、282を黄色固体として得た(64mg、17%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 681.3$ .

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H),

50

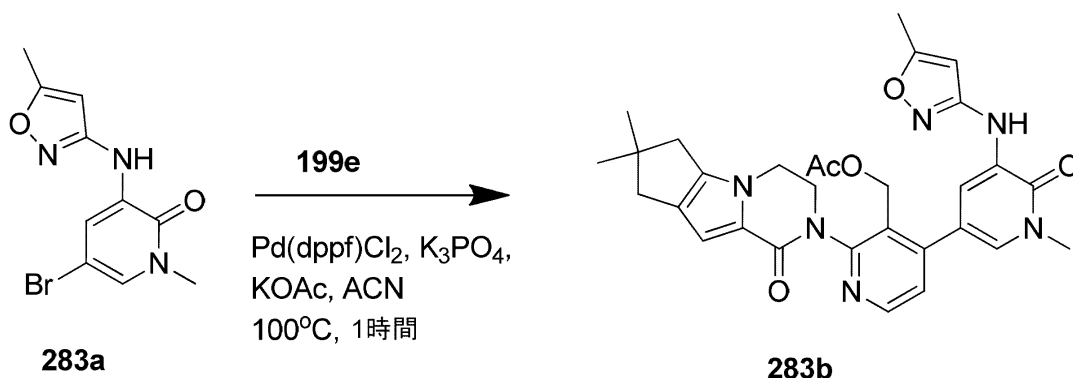
8.46-8.45 (m, 2H), 7.85(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.4-4.37 (m, 3H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0852】

(実施例283a)

5-ブromo-1-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン283a

10



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、5-メチルイソオキサゾール-3-アミン(1.0g、10.2mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(4.09g、15.3mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(467mg、0.51mmol)、キサントホス(598mg、1.02mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.65g、20.4mmol)及びジオキサン(50mL)を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、反応混合物を100°Cで3時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを濾過し、この時点では混合物まだ熱かった。濾液を室温に冷却し、得られた沈殿物を濾取して、283a(1.6g、55%)を黄色固体として得た。MS-E

30

## 【0853】

(実施例283b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート283b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、283a(150mg、0.53mmol)、{3-[(アセチルオキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(834mg、2.1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(21mg、0.026mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(224mg、0.053mmol)、酢酸ナトリウム(87mg、1.1mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(5滴)を仕込んだ。吸引／N<sub>2</sub>フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルで洗浄して、283b(100mg、34%)を白色固体として得た。MS-E

40

## 【0854】

(実施例283)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール

50

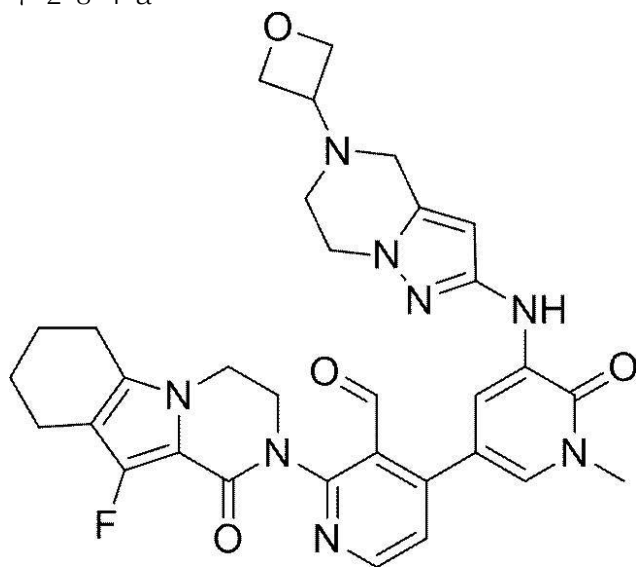
ール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 283

283b (90 mg、0.162 mmol) の THF (5 mL)、i-プロパノール (5 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (3.8 mg、1.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、283 (65 mg、78%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

【0855】

(実施例 284a)

2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル)-4-(1-メチル-5-(5-(オキセタン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ニコチンアルデヒド 284a



284a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1-メチル-3-(5-(オキセタン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン 163a (354 mg、0.83 mmol)、4-クロロ-2-(10-フルオロ-1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-2(1H)-イル) ニコチンアルデヒド 134c (289 mg、0.83 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68 mg、0.08 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (352 mg、1.66 mmol)、酢酸ナトリウム (136 mg、1.66 mmol)、アセトニトリル (50 mL) 及び水 (3 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub>で再充填した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精

製して、284a (305mg、60%)を茶褐色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$ : 613.6。

# 【0856】

(実施例284)

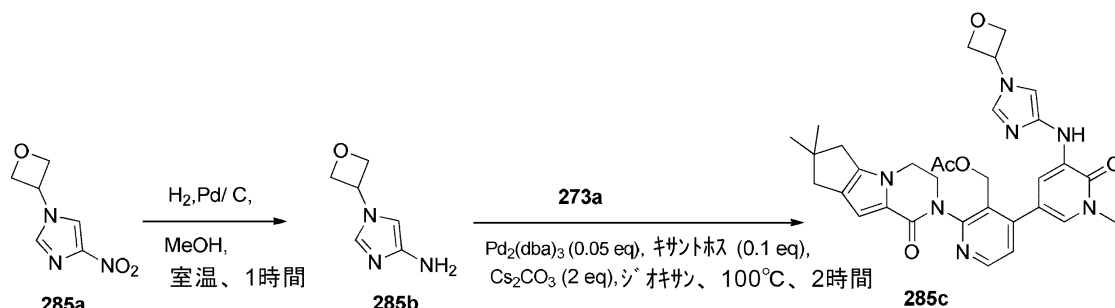
10-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジンを2-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン284

284a (250mg、0.41mmol)のメタノール(20mL)中懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(47mg、1.23mmol)を0℃で加えた。混合物を30分間攪拌した。次いでこれを水(2mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、284(20mg、6.6%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  615.6.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.95 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.69-4.65-4.67 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H).

# 【0857】

(実施例285a)

4-ニトロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール285a



密封管に、4-ニトロ-1H-イミダゾール(500mg、4.42mmol)、3-ヨードオキセタン(920mg、5.0mmol)、 $Cs_2CO_3$ (2.90g、8.84mmol)及びジオキサン(12mL)を仕込んだ。密封管を120℃で16時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、285aを白色固体として得た(250mg、33%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  170.2。

# 【0858】

(実施例285b)

1-(オキセタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-アミン285b

25mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、285a(100mg、0.6mmol)、炭素担持10%パラジウム(10%含水、10mg)及びメタノール(10mL)を仕込んだ。フラスコを排気し、水素ガス(風船により)を仕込み、室温で1時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコに仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、285b(70mg、85%)を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  140.3。

# 【0859】

(実施例285c)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0

10

20

30

40

50

<sup>2</sup>, <sup>6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- (1-メチル-5- { [1- (オキセタン-3-イル) -1H-イミダゾール-4-イル] アミノ} -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 285c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、285b (40mg、0.28mmol)、[4- (5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-3-イル] メチルアセテート 273a (150mg、0.28mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15mg、0.015mmol)、キサントホス (18mg、0.03mmol)、炭酸セシウム (200mg、0.6mmol) 及び1, 4-ジオキサン (6mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を25:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、285cを黄色固体として得た (80mg、47%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598.3。

### 【0860】

(実施例 285)

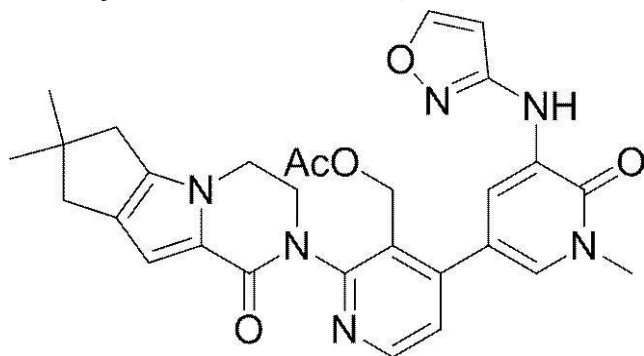
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [1- (オキセタン-3-イル) イミダゾール-4-イル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 285

285c (80mg、0.13mmol) 及び水酸化リチウム・水和物 (55mg、1.3mmol) のi-プロパノール/THF (3:2、5mL) 及び水 (2mL) 中混合物を、30℃で1時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、水 (5mL) を残留物に加えた。次いでこれをジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、285 (36mg、50%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.27-5.19 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

### 【0861】

(実施例 286a)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- {1-メチル-5- [ (1, 2-オキサゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 286a



286a

還流冷却器を装着した25 mLの丸底フラスコに、[4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチルアセテート273a(161g、0.30 mmol)、イソオキサゾール-3-アミン(25 mg、0.30 mmol)、炭酸セシウム(196 mg、0.60 mmol)及び1,4-ジオキサン(10 mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14.0 mg、0.015 mmol)及びキサントホス(17 mg、0.030 mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×10 mL)で洗浄した。合わせた有機濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール(80/1~30/1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、286a(96 mg、59%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542.8。

#### 【0862】

(実施例286)

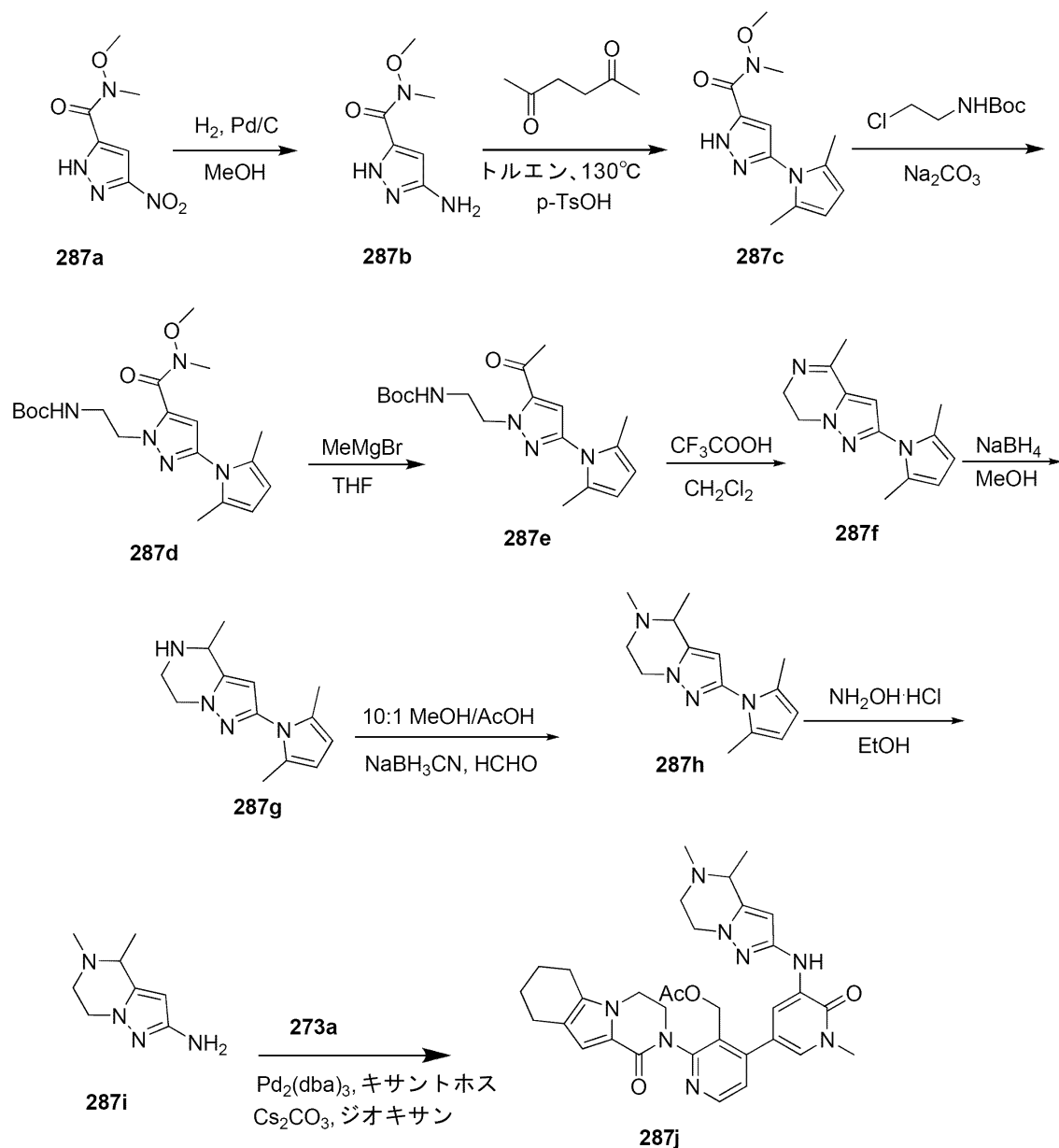
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン286

286a(96 mg、0.18 mmol)のTHF/i-プロパノール/水(5/3/2 mL)中溶液に、水酸化リチウム(21 mg、0.88 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を圧力下に蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、286を白色固体として得た(75 mg、85%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 501.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

#### 【0863】

(実施例287a)

N-メトキシ-N-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド287a



10

20

30

磁気攪拌機を装着した500mLの一口丸底フラスコに、3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(15.7g、1.0当量、100mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(19.5g、2.0当量、200mmol)、HATU(76.0g、2.0当量、200mmol)、トリエチルアミン(40.4g、4.0当量、400mmol)及びジクロロメタン(300mL)を仕込んだ。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、287a(16.0g、80%)を白色固体として得た。MS-EI: [M+H]<sup>+</sup> 201.1

40

【0864】

(実施例287b)

3-アミノ-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド287b

250mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、287a(16.0g、1.0当量、80.0mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、800mg)及びメタノール(100mL)を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別した。濾液を減圧下に濃縮して、287b(11.0

50

g、81%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 171.1$

【0865】

(実施例287c)

3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド287c

磁気攪拌機及びディーンスタークトラップを装着した250mLの丸底フラスコに、287b(11.0g、1.0当量、64.7mmol)、ヘキサメチル-2,5-ジオン(11.1g、1.5当量、97.2mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(558mg、0.05当量、3.24mmol)及びトルエン(100mL)を仕込んだ。反応混合物を終夜還流した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を1:2石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、287c(10.4g、65%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 249.0$

【0866】

(実施例287d)

tert-ブチル2-(3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート287d

磁気攪拌機を装着した250mLの丸底フラスコに、287c(10.4g、1.0当量、41.9mmol)、tert-ブチル2-クロロエチルカルバメート(37.7g、5.0当量、210.0mmol)、 $Na_2CO_3$ (22.3g、5.0当量、210.0mmol)及びDMF(100mL)を仕込んだ。反応混合物を110℃で終夜攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水(200mL)中に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、287d(10.8g、66%)を黄色油状物として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+ 392.0$

【0867】

(実施例287e)

tert-ブチル2-(5-アセチル-3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルカルバメート287e

磁気攪拌機を装着した250mLの丸底フラスコに、 $N_2$ 保護下287d(7.82g、1.0当量、20.0mmol)及びTHF(100mL)を仕込んだ。MeMgBrの溶液(エーテル中3.0M)(17mL、2.5当量、50.0mmol)を-78℃で加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、飽和 $NH_4Cl$ 溶液でクエンチした。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に蒸発させた。残留物を4:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、287eを無色油状物として得た(5.40g、78%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 347.0$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.57 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.93 (bs, 1H), 4.71 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.28 (s, 9H).

【0868】

(実施例287f)

2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-4-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン287f

磁気攪拌機を装着した100mLの一口丸底フラスコに、287e(5.40g、1.0当量、15.6mmol)、 $CF_3COOH$ (10mL)及びジクロロメタン(50mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮して粗製の287fを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+ 229.1$

【0869】

10

20

30

40

50



(実施例 287g)

2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン287g

磁気攪拌機を装着した100mLの一口丸底フラスコに、287f(3.56g、1.0当量、15.6mmol)、 $\text{NaBH}_4$ (2.96g、5.0当量、78.0mmol)及びメタノール(50mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水(50mL)とジクロロメタン(50mL)との間で分配した。水相をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を10:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、287gを無色油状物として得た(1.54g、2ステップで43%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  231.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.50 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

【0870】

(実施例 287h)

2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン287h

磁気攪拌機を装着した100mLの一口丸底フラスコに、287g(1.54g、1.0当量、6.70mmol)、ホルムアルデヒド(水中37%)(1.09g、2.0当量、13.4mmol)、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (2.11g、5.0当量、33.5mmol)、HOAc(3mL)及びメタノール(30mL)を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水(50mL)とジクロロメタン(50mL)との間で分配した。水相をジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮して粗製の287hを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.0

【0871】

(実施例 287i)

4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン287i

還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、287h(1.63g、1.0当量、6.70mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.33g、5.0当量、33.5mmol)及びエタノール(50mL)を仕込んだ。混合物を2日間還流した。次いでこれを室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、287iを黄色固体として得た(211mg、19%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  167.1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.36 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.30 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

【0872】

(実施例 287j)

(4-(5-(4,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート287j

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、287i(20mg、1.0当量、0.12mmol)、(4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート273a(127mg、2.0当量、0.24mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.0mg、0.1当量、0.010mmol)、キサントホス(11mg

10

20

30

40

50

、0.2当量、0.020mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (78mg、2.0当量、0.24mmol) 及びジオキサン (5mL) を仕込んだ。吸引/ $\text{N}_2$ フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、287jを茶褐色固体として得た (60mg、82%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 610.9$

# 【0873】

(実施例287)

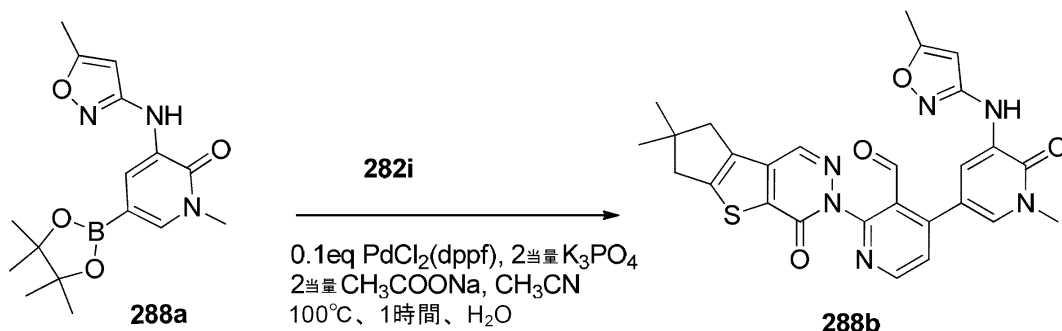
2-[4-[5-[ (4,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-2-イル) アミノ ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール-1-オン287

磁気攪拌機を装着した25mLの一口丸底フラスコに、287j (60mg、1.0当量、0.098mmol)、水酸化リチウム (12mg、5.0当量、0.49mmol)、i-プロパノール/THF (4/4mL) 及び水 (1mL) を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、287を黄色固体として得た (24mg、43%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 568.9$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.81-1.80 (m, 2H), 1.46 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

# 【0874】

(実施例288a)

1-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン288a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン283a (330mg、1.16mmol)、 $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (442mg、1.74mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (53mg、0.058mmol)、X-Phos (55mg、0.116mmol)、酢酸カリウム (227mg、2.32mmol) 及びジオキサン (20mL) を仕込んだ。吸引/ $\text{N}_2$ フラッシュを3回繰り返した後、混合物を70℃で2時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を石油エーテルで洗浄して、288a (300mg、78%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 332.3$

# 【0875】

(実施例288b)

2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10, 11-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-1 (8), 2 (6), 11-トリエン-10-イル} -4- {1-メチル-5- [(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 288b

磁気攪拌機を装着した50 mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10, 11-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-1 (8), 2 (6), 11-トリエン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 282i (72 mg、0. 20 mmol)、288a (102 mg、0. 30 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (16 mg、0. 020 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 mg、0. 40 mmol)、酢酸ナトリウム (33 mg、0. 40 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0. 5 mL) を仕込んだ。窒素を混合物中に10分間吹き込んだ後、還流冷却器をフラスコに装着し、混合物を100℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して288bを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 529. 3。

#### 【0876】

(実施例 288)

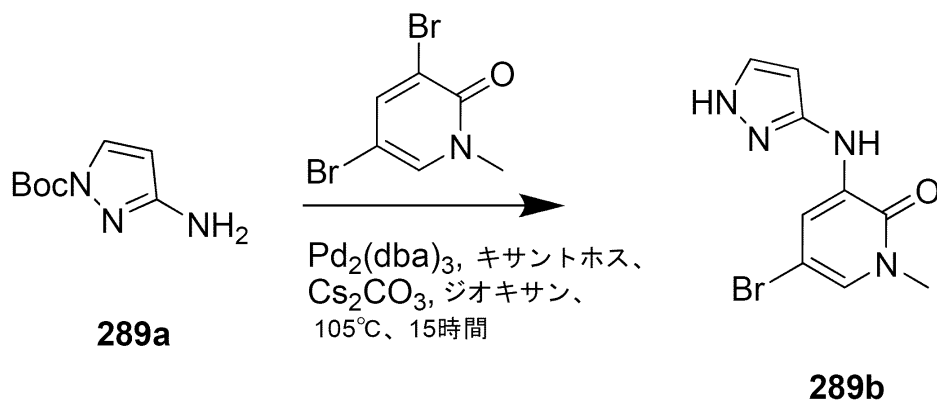
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-6, 8-ジヒドロシクロペンタ [3, 4] チエノ [1, 3-d] ピリダジン-4-オン 288

288a (82 mg、0. 16 mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (18. 1 mg、0. 48 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、室温で30分間攪拌した。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、288 (54 mg、2ステップ: 34%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 531.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.0 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

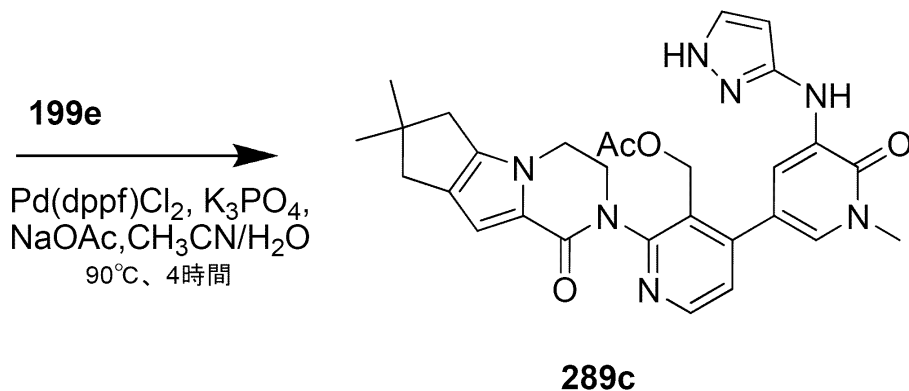
#### 【0877】

(実施例 289a)

tert-ブチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート 289a



10



20

3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (3.0 g、36 mmol) 及びトリエチルアミン (7.6 g、75 mmol) の1, 4-ジオキサン (35 mL) 中混合物に、(Boc)<sub>2</sub>O (7.8 g、36 mmol) を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物を3:1石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムにより精製して、289aを白色固体として得た (3.4 g、52%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 184.1。

30

## 【0878】

(実施例289b)

3-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 289b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、289a (2.2 g、12 mmol)、キサントホス (0.69 g、1.2 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.1 g、1.2 mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (6.4 g、24 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.6 g、48 mmol) 及び1,4-ジオキサン (50 mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に10分間吹き込んだ後、これを105℃で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物混合物をメタノール (8 mL) で洗浄して、289bを淡黄色固体として得た (1.2 g、37%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 269.1。

40

## 【0879】

(実施例289c)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-6-オキソ-5-[(1H-ピラゾール-3-イル) アミノ]-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル) メチルアセテート 289c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、289b (200 mg、0.74 mmol)、(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザト

50

リシクロ [6, 4, 0, 0<sup>2</sup>, 6] ドデカー {3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6, 4, 0, 0<sup>2</sup>, 6] ドデカー-2(6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸 199e (360mg, 0.90mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41mg, 0.050mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320mg, 1.5mmol)、酢酸ナトリウム (123mg, 1.5mmol)、アセトニトリル (10mL) 及び水 (0.2mL) を仕込んだ。系を排気し、次いでN<sub>2</sub>で再充填した。次いでこれを90℃で4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を10:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、289cを淡黄色固体として得た (150mg, 38%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542.3。

10

## 【0880】

(実施例 289)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 289

289c (150mg, 0.28mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (236mg, 5.6mmol) のTHF (4mL)、i-プロパノール (4mL) 及び水 (2mL) 中混合物を、40℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、水 (10mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (3×15mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、289を淡黄色固体として得た (25mg, 18%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 499.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.07 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

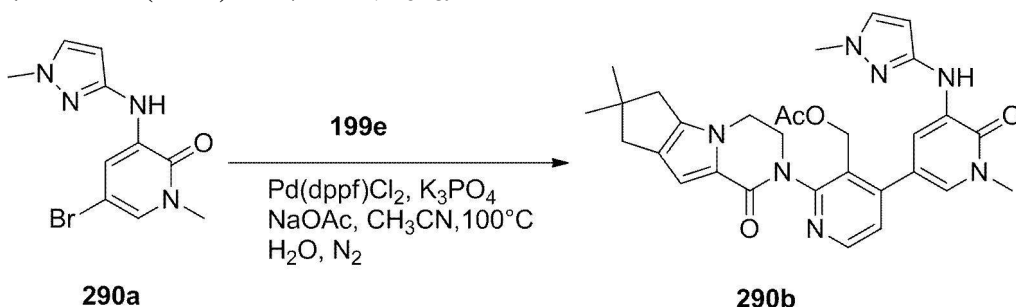
20

## 【0881】

(実施例 290a)

5-ブロモ-1-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 290a

30



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (100mL)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (970mg, 10.0mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (2.9g, 11mmol) 及び炭酸セシウム (6.5g, 20.0mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (457mg, 0.50mmol) 及びキサントホス (587mg, 1.0mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、2時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×50mL) で洗浄し、合わせた有機濾液を濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、290aを黄色固体として得た (900mg, 32%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 283.1

40

50

## 【0882】

(実施例290b)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- {1-メチル-5- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート290b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、{3- [(アセチルオキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (595mg、1.5mmol)、290a (282mg、1.0mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424mg、2.0mmol)、酢酸ナトリウム (164mg、2.0mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (82mg、0.1mmol) 及びアセトニトリル/水 (15/1mL) を仕込んだ。吸引/N<sub>2</sub>フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で1.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (30mL) と水 (30mL) との間で分配した。水層をジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80/1~50/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、290b (300mg、54%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 556.1

## 【0883】

(実施例290)

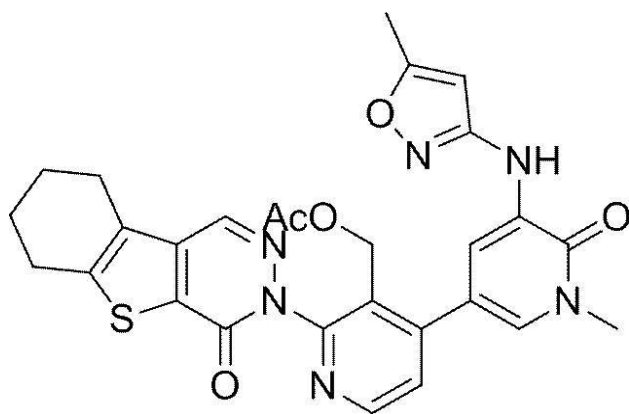
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [(1-メチルピラゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン290

290b (139mg、0.25mmol) のTHF (5mL)、プロパン-2-オール (5mL) 及び水 (2mL) 中溶液に、水酸化リチウム (60mg、2.5mmol) を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20mL) と水 (10mL) との間で分配した。水層をジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、290 (30mg、23%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

## 【0884】

(実施例291a)

(4- {1-メチル-5- [(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ [7. 4. 0. 0<sup>2, 7</sup>] トリデカ-1 (9), 2 (7), 3-トリエン-5-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート291a

**291a**

10

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、(2-{6-オキソ-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]トリデカ-1(9), 2(7), 3-トリエン-5-イル}-4-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート230 i (150 mg、0.31 mmol)、5-ブromo-1-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン283a (88 mg、0.31 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg、0.031 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (131 mg、0.62 mmol)、酢酸ナトリウム (61 mg、0.62 mmol)、水 (0.2 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、100 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、291a (104 mg、60%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 559.1

20

**【0885】**

30

(実施例291)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾチオフェノ[2, 3-d]ピリダジン-4-オン291

291a (100 mg、0.18 mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (10/5/5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (43 mg、1.8 mmol) を室温に加えた。1時間攪拌した後、MSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水 (10 mL) とジクロロメタン (15 mL) との間で分配した。水相をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、291 (56 mg、60%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 517.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H).

40

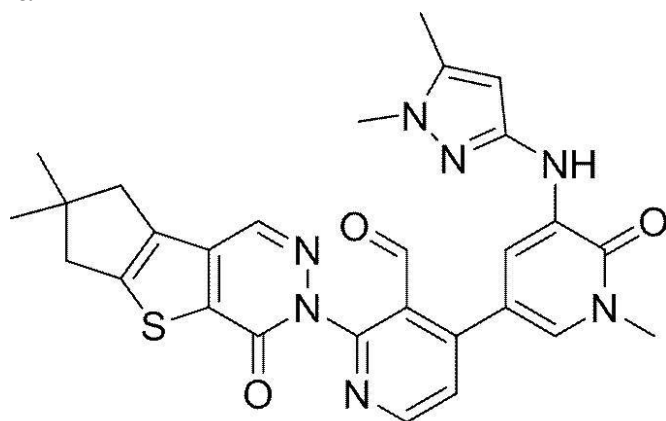
**【0886】**

(実施例292a)

4-{5-[(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10, 11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-

50

1 (8), (6), 11-トリエン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 292a



**292a**

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン 292a (344mg、1.0mmol)、4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド 282i (538.5mg、1.5mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91.5mg、0.10mmol)、トリシクロヘキシルホスピン (112mg、0.40mmol)、炭酸セシウム (652mg、2.0mmol)、1,4-ジオキサン (20mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を75℃で2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を石油エーテルで洗浄して、292a (300mg、粗製物) を黒色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542.2

【0887】

(実施例 292)

3-[4-[5-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン 292

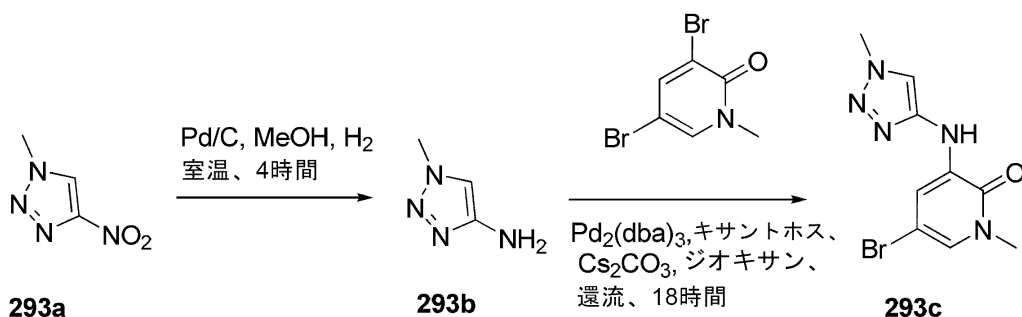
292a (162.6mg、0.30mmol) のメタノール (6mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (114mg、3.0mmol) を0℃で加えた。反応物を25℃で0.5時間攪拌した。次いでこれを水 (10mL) でクエンチした。得られた混合物を減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、292 (35mg、22%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 543.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

【0888】

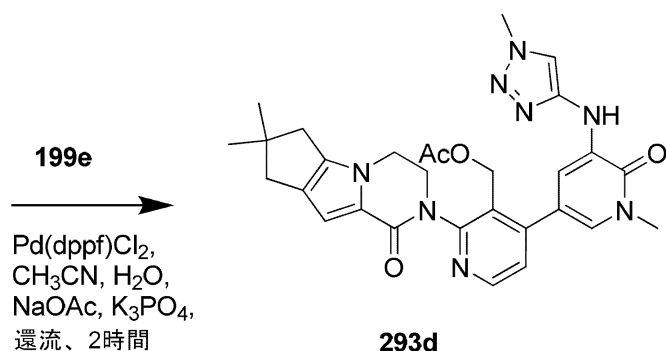
(実施例 293a)

1-メチル-4-ニトロ-1H-1,2,3-トリアゾール 293a





10



4-ニトロ-2H-1,2,3-トリアゾール (2.0 g、17.5 mmol) 及び T  
HF (10 mL) を含む 100 mL の一口丸底に、0℃で NaH (1.7 g、35.0 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。ヨードメタン (3.68 g、26.3 mmol、1.5 当量) のアセトン (40 mL) 中溶液を加え、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この後、反応物を水 (20 mL) により 0℃でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (100 mL) で希釈した。次いでこれをブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を 6:1 石油エーテル/酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、293a (800 mg、35%) を薄黄色固体として得、幾何異性体 1-メチル-5-ニトロ-1H-1,2,3-トリアゾール (1.34 g、60%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (s、1H)、4.26 (s、3H)。

20

30

## 【0889】

(実施例 293b)

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン 293b

実施例 130b における手順に従い、293a (800 mg、6.25 mmol) 及び炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、160 mg) を出発物として、293b を黄色固体として得た (600 mg、98%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (s、1H)、3.97 (s、3H)、3.65 (brs、2H)。

## 【0890】

(実施例 293c)

5-ブロモ-1-メチル-3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 293c

実施例 130c における手順に従い、293b (500 mg、5.10 mmol、1.0 当量) 及び 3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (2.04 g、7.65 mmol、1.5 当量) を出発物として、293c を黄色固体として得た (760 mg、52%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 283.9。

## 【0891】

(実施例 293d)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(1

40

50

ーメチルー1Hー1, 2, 3ーtriaゾールー4ーイル) アミノ]ー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリジンー3ーイル} ピリジンー3ーイル) メチルアセテート 293d

実施例 283bにおける手順に従い、293c (150mg、0.53mmol、1.0当量) 及び {3ー[(アセトキシ)メチル]ー2ー{4, 4ージメチルー9ーオキソー1, 10ージアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカー2(6), 7ージェンー10ーイル} ピリジンー4ーイル} ボロン酸 199e (629mg、1.59mmol、3.0当量) を出発物として、293dを黄色固体として得た (110mg、37%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 557.4。

#### 【0892】

(実施例 293)

3ー[3ー(ヒドロキシメチル)ー4ー[1ーメチルー5ー[(1ーメチルトリアゾールー4ーイル) アミノ]ー6ーオキソー3ーピリジル]ー2ーピリジル]ー7, 7ージメチルー1, 2, 6, 8ーテトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジンー4ーオン 293

実施例 283における手順に従い、293d (110mg、0.20mmol) を出発物として、293を淡黄色固体として得た (78mg、75%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514.9。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.65-4.38 (m, 3H), 4.21-4.20 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

#### 【0893】

(実施例 294)

3ー[4ー[5ー[(5-tert-ブチルイソオキサゾールー3ーイル) アミノ]ー1ーメチルー6ーオキソー3ーピリジル]ー3ー(ヒドロキシメチル)ー2ーピリジル]ー7, 7ージメチルー1, 2, 6, 8ーテトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジンー4ーオン 294

実施例 273における手順に従い、5ー(tert-ブチル)イソオキサゾールー3ーアミンを2ーアミノピリジンの代わりに用いて、294を調製した (5.1mg、収率16%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)。 ES-MS m/z 557.4 [M+1]。

#### 【0894】

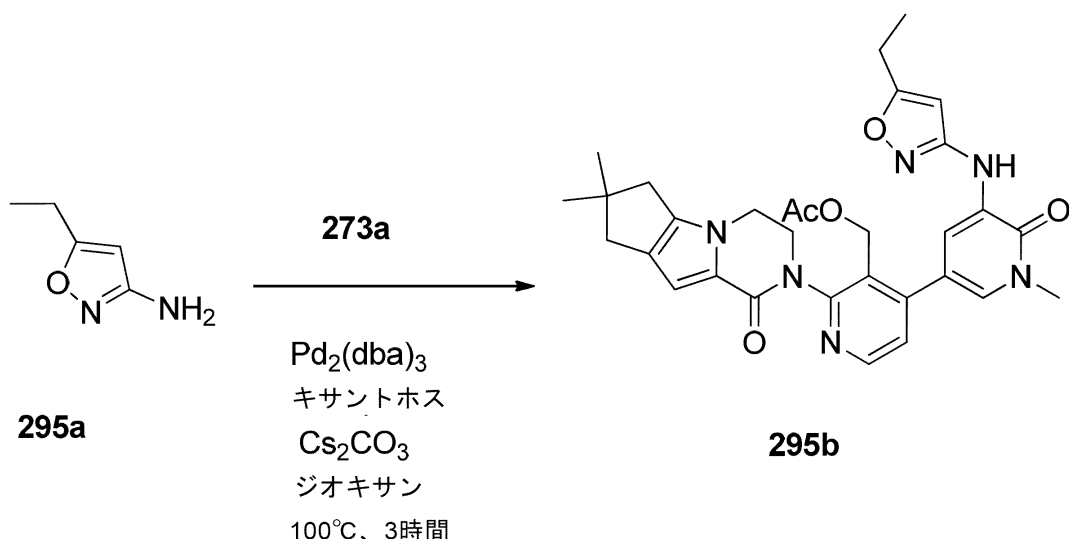
(実施例 295a)

5ーエチルイソオキサゾールー3ーアミン 295a

10

20

30



10

3-オキソペンタンニトリル (1.0 g、10.3 mmol) の水 (20 mL) 中溶液に、NaOH (535.6 mg、13.4 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (787.4 mg、11.33 mmol) を加え、混合物を 40 °C で 12 時間加熱した。この時点で、濃 HCl (3 mL) を加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。次いでこれを室温に冷却し、NaOH 水溶液 (30 %) で pH を 10 に調節した。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を 2 : 1 石油エーテル / 酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、295a を黄色固体として得た (300 mg、25 %)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 113.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

20

【0895】

(実施例 295b)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- {5- [(5-エチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 295b

30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 25 mL の一口丸底フラスコに、295a (24.8 mg、0.222 mmol)、[4- (5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-3-イル] メチルアセテート 273a (100 mg、0.185 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8.5 mg、0.0093 mmol)、キサントホス (10.7 mg、0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120.6 mg、0.37 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を仕込んだ。系を吸引 / 窒素フラッシュの 3 回繰り返しの供し、N<sub>2</sub> 保護下 100 °C で 3 時間加熱した。LCMS による反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をアセトニトリル (0.5 mL) で洗浄して、295b を白色固体として得 (52 mg、49.5 %)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570.8

40

【0896】

(実施例 295)

3- [4- [5- [(5-エチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピ

50

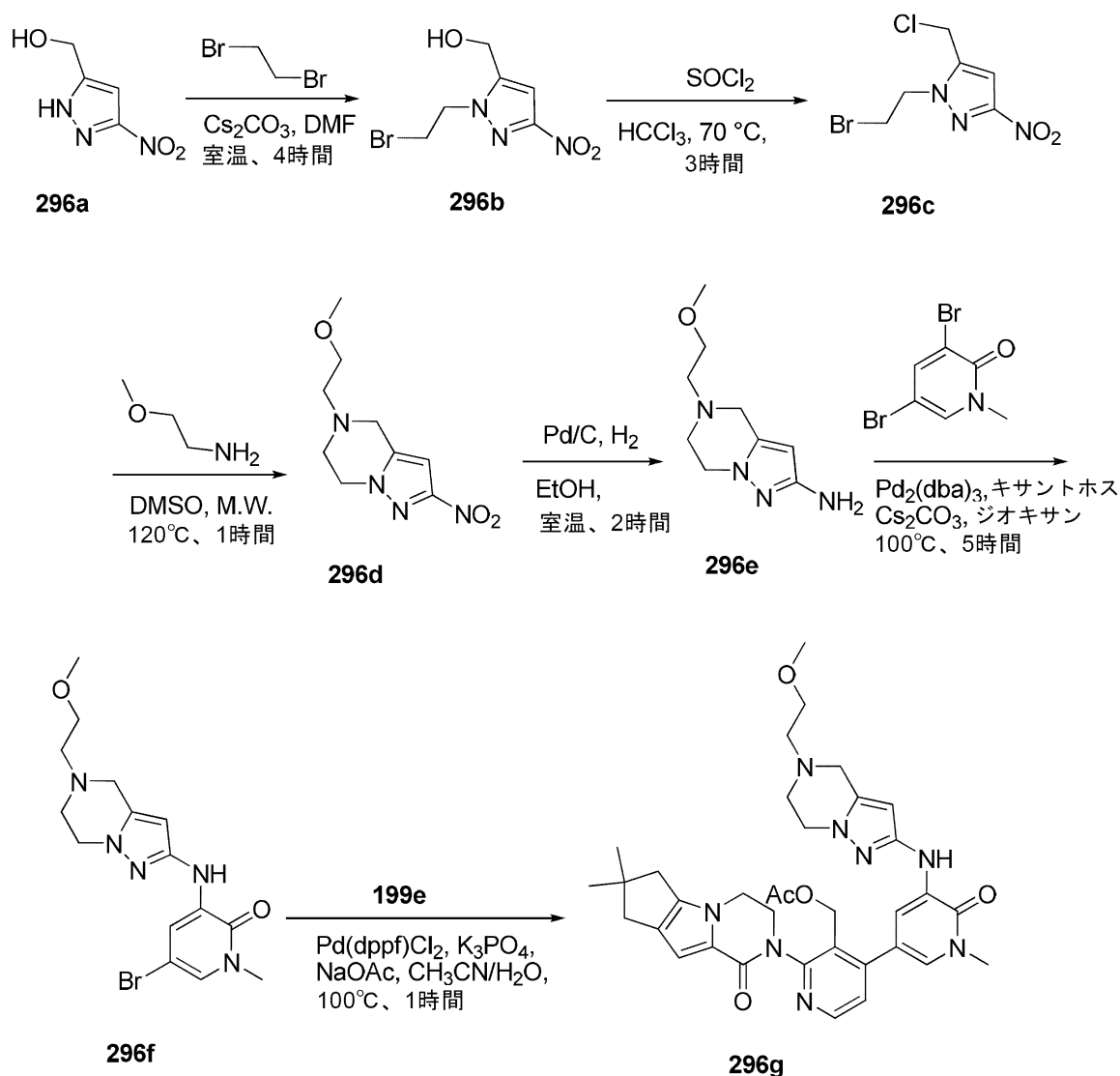
ラジン-4-オン 295

295b (42 mg、0.0736 mmol) の THF (4 mL)、i-プロパノール (4 mL) 及び水 (4 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (17.7 mg、0.736 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水 (5 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、295 (22 mg、57%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 528.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0897】

(実施例 296a)

(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール 296a



窒素吹込口を装着した 100 mL の三口丸底フラスコを窒素でパージし、3-ニトロピラゾール-5-カルボン酸 (0.56 g、3.56 mmol) 及び THF (8 mL) を仕込んだ。系を氷/アセトン浴を用いて -5 °C に冷却した。ボラン-THF 錯体溶液 (1.0 M、11 mL、11.0 mmol) を、内部反応温度が 5 °C 未満に維持される速度で加えた。添加完了後、冷却浴を除去し、反応物を 60 °C で 3 時間攪拌した。この後、反応物

を氷／アセトン浴を用いて $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水（ $2\text{ mL}$ ）及び $4\text{ N}$ 塩酸（ $2\text{ mL}$ ）を加えた。反応混合物を $70^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌して、ボランーピラゾール錯体を分解させた。これを室温に冷却し、減圧下に濃縮して、およそ $1\text{ mL}$ 容量にした。酢酸エチル（ $20\text{ mL}$ ）及び水（ $10\text{ mL}$ ）を加え、混合物を15分間攪拌した。水層を分離し、酢酸エチル（ $4\times 10\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（ $2\times 10\text{ mL}$ ）、ブライン（ $10\text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、**296a**（ $345\text{ mg}$ 、 $68\%$ ）を薄黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} 144$

【0898】

（実施例296b）

（1-（2-ブロモエチル）-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール**296b**

**296a**（ $345\text{ mg}$ 、 $2.41\text{ mmol}$ ）及び炭酸セシウム（ $965\text{ mg}$ 、 $2.96\text{ mmol}$ ）のDMF（ $5\text{ mL}$ ）中混合物を、氷／アセトン浴を用いて $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ジブロモエタン（ $4.48\text{ g}$ 、 $24.1\text{ mmol}$ ）を少しずつ加えた（発熱無し）。反応物を $0^{\circ}\text{C}$ で1時間、室温で4時間攪拌した。この後、酢酸エチル（ $20\text{ mL}$ ）及び水（ $15\text{ mL}$ ）を加えた。水層を分離し、酢酸エチル（ $2\times 10\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を水（ $10\text{ mL}$ ）、ブライン（ $10\text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得、これを6：1石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、**296b**（ $300\text{ mg}$ 、 $50\%$ ）を得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} 250$

【0899】

（実施例296c）

1-（2-ブロモエチル）-5-（クロロメチル）-3-ニトロ-1H-ピラゾール**296c**

窒素吹込口及び還流冷却器を装着した $50\text{ mL}$ の三口丸底フラスコを窒素でパージし、**296b**（ $438\text{ mg}$ 、 $1.76\text{ mmol}$ ）及びクロロホルム（ $10\text{ mL}$ ）を仕込んだ。反応物を氷／アセトン浴を用いて $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $\text{SOCl}_2$ （ $628\text{ mg}$ 、 $5.28\text{ mmol}$ ）を少しずつ加えた。冷却浴を除去し、反応物を $70^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。この後、溶媒を減圧下に除去した。酢酸エチルを残留物に加え、得られた溶液を $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却した。pHが8.5に達するまで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（ $3\text{ mL}$ ）を加えた。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液（ $2\times 5\text{ mL}$ ）、ブライン（ $10\text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して、**296c**（ $284\text{ mg}$ 、 $60\%$ ）を得た。

【0900】

（実施例296d）

5-（2-メトキシエチル）-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン**296d**

磁気攪拌機を装着したマイクロ波バイアルに、**296c**（ $2.67\text{ g}$ 、 $10.0\text{ mmol}$ ）、2-メトキシエタナミン（ $2.25\text{ g}$ 、 $30.0\text{ mmol}$ ）及びDMSO（ $14\text{ mL}$ ）を仕込んだ。反応混合物をマイクロ波照射下 $120^{\circ}\text{C}$ で1.0時間加熱した。これを室温に冷却し、酢酸エチル（ $40\text{ mL}$ ）で希釈した。混合物を水（ $3\times 15\text{ mL}$ ）で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過した。濾液を圧力下に濃縮し、残留物を30：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、**296d**（ $1.7\text{ g}$ 、 $75\%$ ）を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^{+} 227.0$

【0901】

（実施例296e）

5-（2-メトキシエチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン**296e**

296d (1.7g、7.5mmol)のエタノール(50mL)中溶液に、Pd/C (10%、800mg)を加えた。反応物に水素ガス(風船により)を仕込み、室温で2時間攪拌した。反応が完結した後、混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、296eを黄色固体として得(1.2g、82%)、これを更には精製せずに直接使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 197.3

#### 【0902】

(実施例296f)

5-ブロモ-3-(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 296f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(40mL)、296e(588mg、3.0mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(800mg、3.0mmol)及び炭酸セシウム(1.96g、6.0mmol)を仕込んだ。窒素を懸濁液に20分間吹き込んだ後、キサントホス(173mg、0.30mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(137mg、0.15mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×15mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物固体をジクロロメタン/メタノール(80/1~30/1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、296f(745mg、65%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 382.9

#### 【0903】

(実施例296g)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 296g

還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(198mg、0.50mmol)、296f(190mg、0.50mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(212mg、1.0mmol)、酢酸ナトリウム(82mg、1.0mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(21mg、0.025mmol)、アセトニトリル(8mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、N<sub>2</sub>保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(20mL)と水(10mL)との間で分配した。水層をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール(80/1~30/1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、296g(163mg、50%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 654.9

#### 【0904】

(実施例296)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 296

296g(160mg、0.245mmol)のTHF/i-プロパノール/水(8/

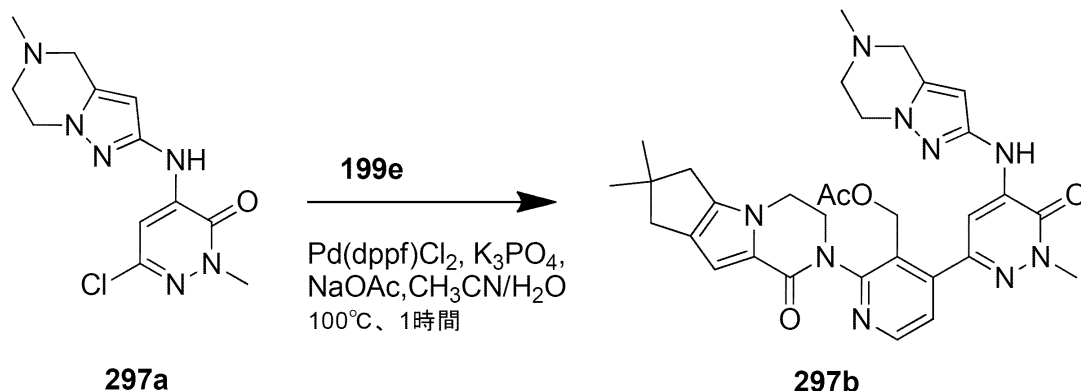
5 / 3 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (29 mg、1.22 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、圧力下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、296を白色固体として得た (117 mg、78%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  613.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

【0905】

10

(実施例297a)

6-クロロ-2-メチル-4-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) ピリダジン-3 (2H) -オン297a



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (30 mL)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン113e (1.70 g、11.2 mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3 (2H) -オン (2.68 g、12.0 mmol) 及び炭酸セシウム (7.30 g、22.4 mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に30分間吹き込んだ後、キサントホス (0.59 g、1.02 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (467 mg、0.51 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、90°Cで2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を真空で蒸発させた。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、297a (1.9 g、60%) を茶褐色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+$  295.1

30

【0906】

(実施例297b)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル}-4-[1-メチル-5-(5-メチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル] ピリジン-3-イル) メチルアセテート297b

40

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25 mLの丸底フラスコに、297a (195 mg、0.66 mmol)、(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル}-4-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート199e (315 mg、0.66 mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (40 mg、0.050 mmol)、 $K_3PO_4$  (250 mg、1.2 mmol)、酢酸ナトリウム (100 mg、1.20 mmol)、アセトニトリル (8 mL) 及び水 (1 mL) を仕込んだ。系を排気し、次いで $N_2$ で再充填した。次いでこれを100°Cで1時間加熱

50

した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、297bを黄色固体として得た(150mg、38%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  612.3。

# 【0907】

(実施例297)

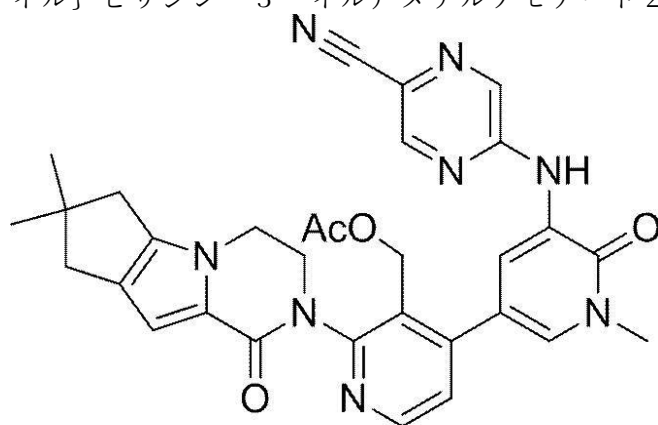
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(5-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ]-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン297

297b(150mg、0.24mmol)及び水酸化リチウム水和物(96mg、2.4mmol)のTHF(8mL)、i-プロパノール(8mL)及び水(2mL)中混合物を、40℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン(15mL)と水(10mL)との間で分配した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、297を淡黄色固体として得た(98mg、70%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  570.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

# 【0908】

(実施例298a)

(4-{5-[(5-シアノピラジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート298a



**298a**

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、[4-(5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチルアセテート273a(269mg、0.50mmol)、5-アミノピラジン-2-カルボニトリル(60mg、0.50mmol)、キサントホス(29mg、0.050mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(45mg、0.050mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(326mg、1.0mmol)及び1,4-ジオキサン(10mL)を仕込んだ。雰囲気/アルゴンフラッシュを3回行った後、反応混合物をマイクロ波照射下100℃で1時間加熱した。混合物を濾別し、固体をメタノール



(50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を 50 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、298a (200 mg、69%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  579.3。

# 【0909】

(実施例 298)

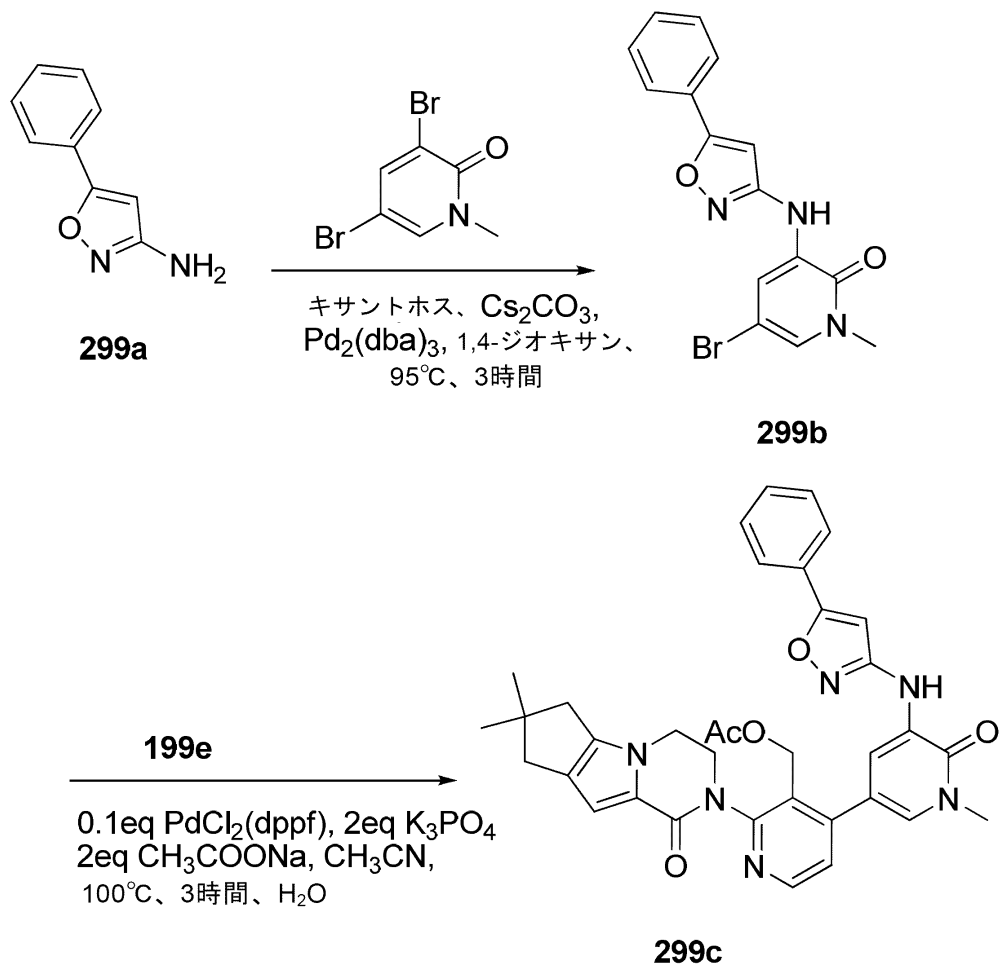
5-[[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]ピラジン-2-カルボニトリル 298

298a (200 mg、0.35 mmol) 及び水酸化リチウム (84 mg、3.5 mmol) の i-プロパノール/THF (5 mL/5 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、298 (40 mg、21%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  537.3.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.701 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)

# 【0910】

(実施例 299a)

5-フェニルイソオキサゾール-3-アミン 299a



3-オキソ-3-フェニルプロパンニトリル (1.5 g、10.3 mmol) 及び NaOH (452 mg、11.3 mmol) の水 (10 mL) / EtOH (10 mL) 中撹拌

溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（785mg、11.3mmol）を加えた。混合物を80℃で終夜撹拌した。この時点で、濃HCl（1.3mL、15.5mmol）を加え、得られた混合物を80℃で2時間加熱した。次いでこれをpH10に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル／石油エーテル（1：50～1：10）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、299aを黄色固体として得た（1.1g、68%）。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>161.3。

#### 【0911】

（実施例299b）

5-ブロモ-1-メチル-3-（5-フェニルイソオキサゾール-3-イルアミノ）ピリジン-2（1H）-オン299b

10

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（40mL）、299a（640mg、4.0mmol）、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（1.1g、4.0mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（366.8mg、0.40mmol）、キサントホス（462.4mg、0.80mmol）及び炭酸セシウム（2.6g、8.0mmol）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を92℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をアセトニトリルで洗浄して、299b（1.7g、87%）を得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>346.0。

#### 【0912】

20

（実施例299c）

（2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）,7-ジエン-10-イル〕-4-〔1-メチル-6-オキソ-5-〔（5-フェニル-1,2-オキサゾール-3-イル）アミノ〕-1,6-ジヒドロピリジン-ピリジン-3-イル〕ピリジン-3-イル）メチルアセテート299c

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、299b（138mg、0.40mmol）、〔3-〔（アセトキシ）メチル〕-2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）,7-ジエン-10-イル〕ピリジン-4-イル〕ボロン酸199e（158.8mg、0.40mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（32.7mg、0.040mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（169.6mg、0.80mmol）、酢酸ナトリウム（108.8mg、0.80mmol）、水（0.5mL）及びアセトニトリル（10mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を50：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、299cを茶褐色固体として得た（120mg、49%）。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>618.8。

30

#### 【0913】

（実施例299）

3-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-〔1-メチル-6-オキソ-5-〔（5-フェニルイソオキサゾール-3-イル）アミノ〕-3-ピリジル〕-2-ピリジル〕-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ〔3,4〕ピロロ〔3,5-b〕ピラジン-4-オン299

40

299c（100mg、0.16mmol）及び水酸化リチウム（96mg、4.0mmol）のi-プロパノール／THF（1：1、4mL）及び水（1mL）中混合物を、40℃で30分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水（5mL）で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、299を白色固体として得た（35mg、31%）。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>576.8。 <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.17（s, 1H）, 8.51（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 8.11（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.79-7.77（m, 2H）, 7.60（d, J =

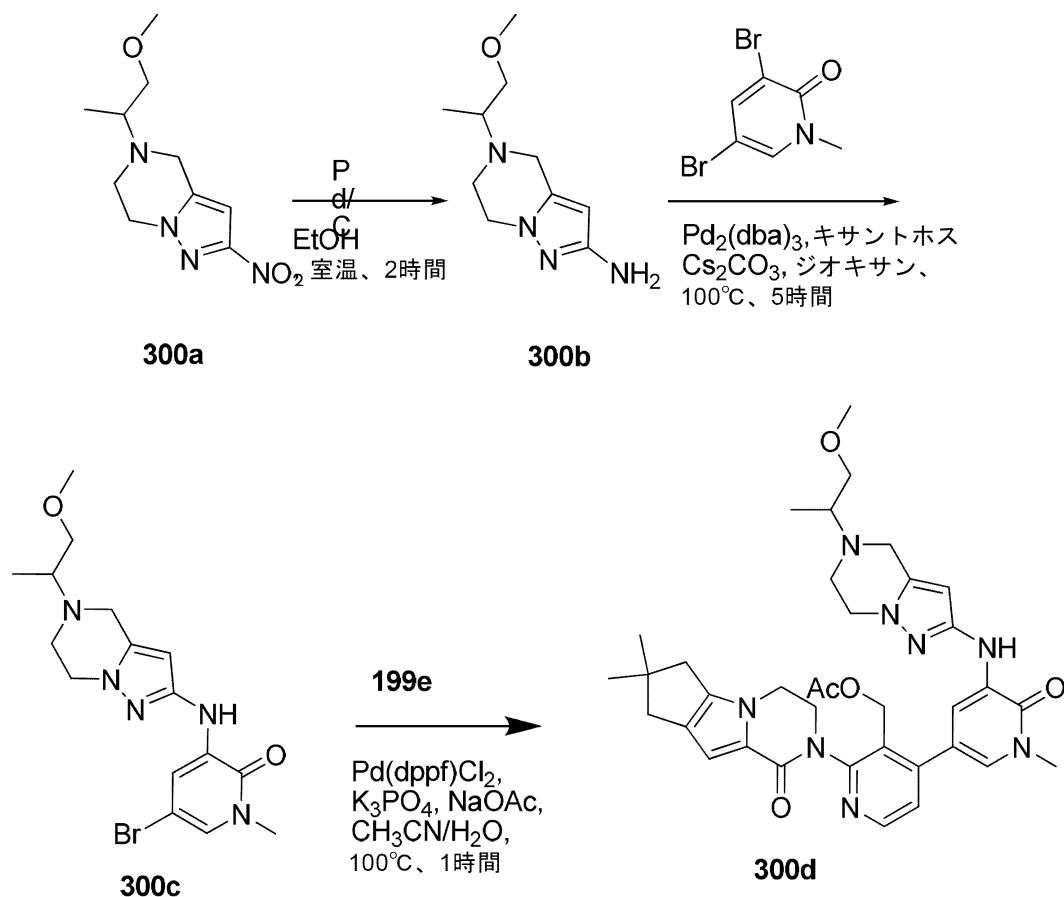
50

2.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

【0914】

(実施例300a)

5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン300a



磁気攪拌機を装着したマイクロ波バイアルに、1-(2-ブロモエチル)-5-(クロロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール296c (1.0 g、3.7 mmol)、1-メトキシプロパン-2-アミン (1.0 g、11.2 mmol) 及びDMSO (6 mL) を仕込んだ。混合物をマイクロ波照射下120℃で1.0時間加熱した。これを室温に冷却し、水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (60/1~1/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、300a (600 mg、68%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  241.0

【0915】

(実施例300b)

5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン300b

300a (600 mg、2.5 mmol) のEtOH (40 mL) 中溶液を、Pd/C (10%、60 mg) を加えた。反応混合物に水素ガス (風船により) を仕込み、室温で2時間攪拌した。反応が完結した後、混合物をセライト (登録商標) のプラグを通して濾過した。濾液を減圧濃縮して、300bを黄色固体として得 (467 mg、89%)、これを更には精製せずに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+$  211.1

【0916】

10

20

30

40

50



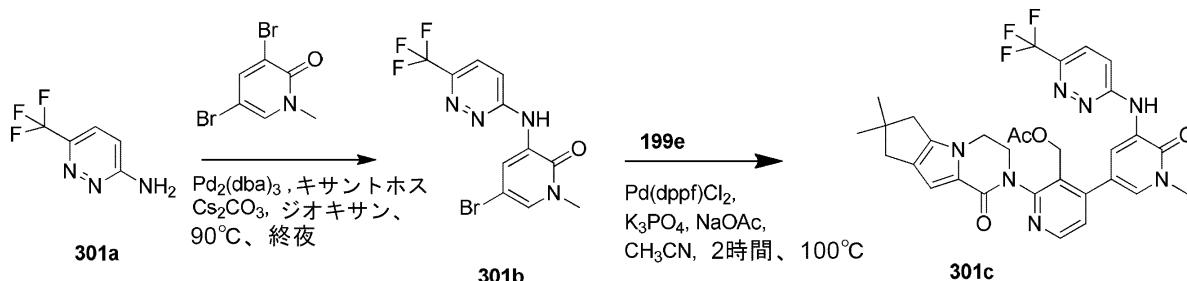
、15%)を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  627.4.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.67-4.45 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

【0919】

(実施例301a)

6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン301a

10



3-クロロ-6-トリフルオロメチルピリダジン(1.6g、8.80mmol)及び水酸化アンモニウム(9mL)のTHF(3mL)中混合物を、マイクロ波反応器中100°Cで1時間加熱した。この後、反応混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を $\text{MgSO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に蒸発させて、301a(1.3g、93%)を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  164.1

20

【0920】

(実施例301b)

5-ブロモ-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン301b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、301a(750mg、4.6mmol)、キサントホス(532mg、0.92mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (421mg、0.46mmol)、2-ブロモ-4-クロロニコチンアルデヒド(H-001)(1.84g、6.9mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.0g、9.2mmol)及び1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、90°Cで終夜加熱した。反応が完結した後、混合物を濾過し、固体をメタノール(30mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、301b(1.38g、89%)を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  350.8

30

【0921】

(実施例301c)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(1-メチル-6-オキソ-5-{[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ}-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート301c

40

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、301b(300mg、0.86mmol)、(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート199e(824mg、1.72mmol)、 $\text{CH}_3\text{COONa}$ (140mg、1.72mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (70mg、0.086mmol)

50

1)、 $K_3PO_4$  (360 mg、1.72 mmol)、アセトニトリル (20 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に20分間吹き込んだ後、これを窒素雰囲気下100℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、301cを白色固体として得た (125 mg、23%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 622.3$

**【0922】**

(実施例301)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-6-オキソ-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン301

10

301c (90 mg、0.14 mmol) 及び水酸化リチウム (24 mg、0.56 mmol) のi-プロパノール/THF/水 (6 mL/4 mL/2 mL) 中混合物を、室温で0.5時間撹拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、301cを白色固体として得た (39 mg、48%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 580.3$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.2 (s, 6H).

20

**【0923】**

(実施例302a)

N-メチル (1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) メタンアミン302a

MeNH<sub>2</sub> (水中30重量%) (2.5 g、20 mmol) のアセトン (10 mL) 中撹拌溶液に、0℃ (氷浴) で $K_2CO_3$  (415 mg、3 mmol) を加え、5-(プロモメチル)-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール (220 mg、1 mmol) のアセトン (5 mL) 中溶液を滴下添加した。次いで反応混合物を室温に加温し、3時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を塩化メチレン (3×15 mL) で抽出し、 $Na_2SO_4$  で脱水し、濃縮して、302aを黄色油状物として得 (170 mg、99%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。LCMS:  $(M+H)^+ 171$

30

**【0924】**

(実施例302b)

N-メチル-N-((1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)オキセタン-3-アミン302b

302a (170 mg、1 mmol) のメタノール (4 mL) 中混合物に、 $ZnCl_2$  (ジエチルエーテル中1 mmol/L) (2 mL、2 mmol) 及びオキセタン-3-オン (150 mg、2 mmol) を窒素保護下室温に加え、続いて $NaBH_3CN$  (130 mg、2 mmol) を加えた。反応混合物を50℃に加温し、3時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。残留物を50:1塩化メチレン/メタノールで溶離するフラッシュカラム上で精製して、302bを黄色固体として得た (180 mg、80%、2ステップ)。LCMS:  $(M+H)^+ 227$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  6.99 (s, 1H), 4.52 (t, J=6.5, 2H), 4.42 (t, J=6, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.03 (s, 3H).

40

**【0925】**

(実施例302c)

1-メチル-5-((メチル(オキセタン-3-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン302c

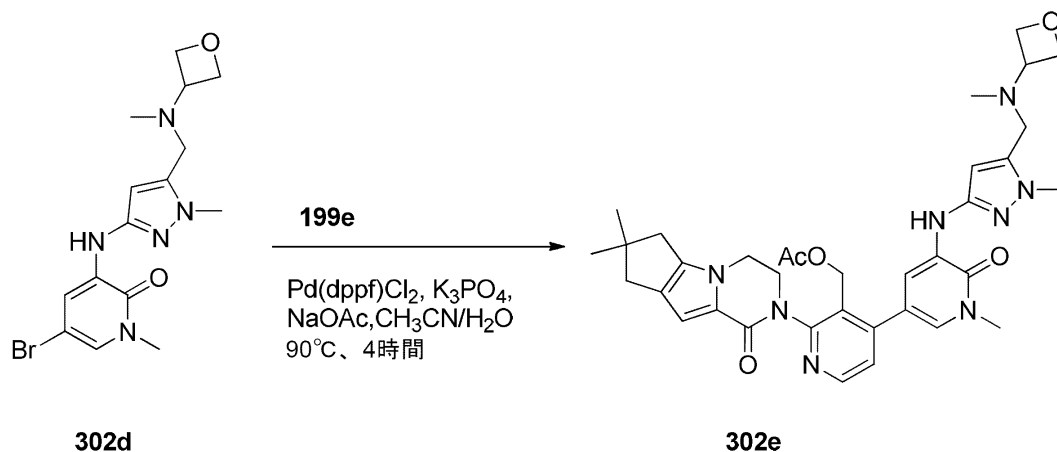
50

302b (1.8 g、7.96 mmol) のエタノール (20 mL) 及び水 (20 mL) 中溶液に、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.3 g、63.6 mmol) 及び鉄粉 (1.80 g、31.8 mmol) を加えた。反応混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。その後、混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留物を塩化メチレン (3 × 30 mL) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを 0.5 % トリエチルアミンを含む 50 : 1 塩化メチレン/メタノールで溶離するフラッシュカラム上で精製して、302c を黄色油状物として得た (1.3 g、83%)。LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 197$

## 【0926】

(実施例 302d)

5-ブロモ-1-メチル-3-(1-メチル-5-(メチル(オキシタン-3-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン 302d



実施例 292c における手順に従い、302c 及び 3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを出発物として、302d を収率 63 % で得た。LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 383$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.5, 1H), 7.36 (d, J=2.5, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.50 (t, J=7, 2H), 4.40 (t, J=6.5, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

## 【0927】

(実施例 302e)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[(1-メチル-5-{[メチル(オキシタン-3-イル)アミノ]メチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート 302e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 25 mL の丸底フラスコに、302d (200 mg、0.52 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199e (210 mg、0.53 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg、0.050 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 mg、1.2 mmol)、酢酸ナトリウム (100 mg、1.20 mmol)、アセトニトリル (8 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を排気し、次いで N<sub>2</sub> で再充填した。混合物を 100 °C で 1 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 20 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、302e を黄色固体として得た (150 mg、44%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 655.3$ .

## 【0928】

(実施例 302)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [ [1-メチル-5- [ [メチル (オキセタン-3-イル) アミノ] メチル] ピラゾール-3-イル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 302

302e (150 mg、0.23 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (90 mg、2.3 mmol) の THF (8 mL)、i-プロパノール (8 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、40 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水 (10 mL) とジクロロメタン (3 × 15 mL) との間で分配した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、302 を淡黄色固体として得た (105 mg、75%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.43-2.42 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

#### 【0929】

(実施例 303)

(S)-10- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- ( {5- [ (2R)-1-メトキシプロパン-2-イル] -4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル] -4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカー-2 (6), 7-ジェン-9-オン 303

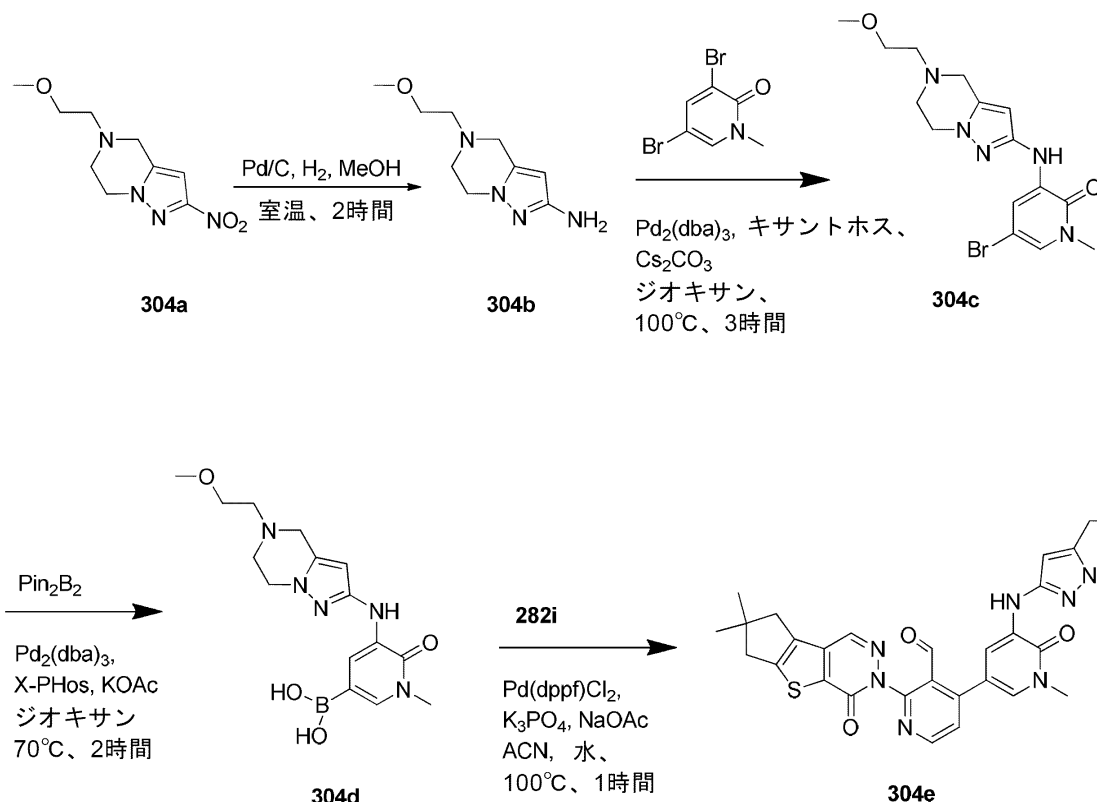
実施例 300 に従い、単一のエナンチオマー 303 (28 mg、15%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.67-4.45 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

#### 【0930】

(実施例 304a)

5- (2-メトキシエチル) -2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン 304a





10

20

2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン(190 mg、1.13 mmol) 125iのアセトニトリル(10 mL)中溶液に、 $K_2CO_3$ (311.9 mg、2.26 mmol)及び1-ブロモ-2-メトキシエタン(188.3 mg、1.36 mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下80°Cで17時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、304aを白色固体として得(230 mg、90%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+ 227.0$

30

## 【0931】

(実施例304b)

5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン304b

304a(286 mg、1.26 mmol)のメタノール(10 mL)中溶液に、Pd/C(28.6 mg)を加えた。系を排気し、次いで $H_2$ で再充填した。室温で2時間撹拌した後、混合物を濾別した。濾液を減圧下に濃縮して、304bを黄色固体として得(240 mg、97%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+ 197.0$

## 【0932】

(実施例304c)

5-ブロモ-3-(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン304c

磁気撹拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、304b(230 mg、1.17 mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(468.4 mg、1.76 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (53.5 mg、0.0585 mmol)、キサントホス(67.6 mg、0.117 mmol)、 $Cs_2CO_3$ (762.8 mg、2.34 mmol)及びジオキサン(20 mL)を仕込んだ。吸引/ $N_2$ フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100°Cで3時間加熱した。LCMSによる

50

反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を40：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、304cを暗色固体として得た(380mg、85%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 382.2

### 【0933】

(実施例304d)

3-(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン304d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、304c(330mg、0.86mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>(329mg、1.30mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(40mg、0.043mmol)、X-phos(41mg、0.086mmol)、酢酸カリウム(169mg、1.726mmol)及びジオキサン(10mL)を仕込んだ。吸引／N<sub>2</sub>フラッシュを3回繰り返した後、混合物を70℃で2時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテルで洗浄して、304dを暗色油状物として得(240mg、80%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348.3

### 【0934】

(実施例304e)

2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル}-4-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド304e

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド282i(60mg、0.167mmol)、304d(143.4mg、0.334mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(6.8mg、0.0084mol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(70.8mg、0.334mmol)、酢酸ナトリウム(27.4mg、0.334mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(3滴)を仕込んだ。系を吸引／窒素フラッシュの3回繰り返すに供し、N<sub>2</sub>保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を40：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、304e(80mg、77%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 626.8

### 【0935】

(実施例304)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロシクロペンタ[3,4]チエノ[1,3-d]ピリダジン-4-オン304

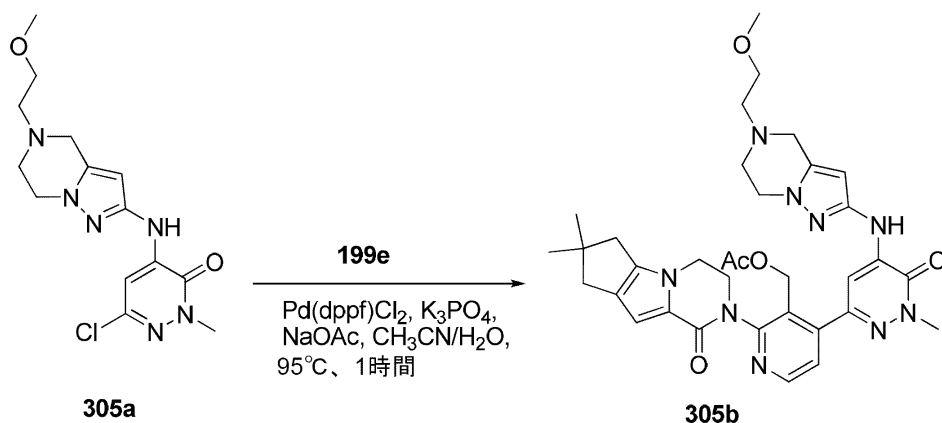
304e(80mg、0.128mmol)のジクロロメタン(4mL)及びメタノール(4mL)中溶液に、NaBH<sub>4</sub>(9.7mg、0.256mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。これをNH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)でクエンチし、減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、304(23.5mg、29%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 628.8. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.0

5 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

# 【0936】

(実施例305a)

6-クロロ-4-(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン305a



還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン304b(392mg、2.0mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(446mg、2.0mmol)、炭酸セシウム(1.30g、4.0mmol)及び1,4-ジオキサン(40mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、キサントホス(115mg、0.20mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg、0.10mmol)を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、100℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(2×15mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール(80/1~30/1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、305a(412mg、61%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  338.9

# 【0937】

(実施例305b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート305b

還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、305a(200mg、0.60mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(238mg、0.60mmol)、 $K_3PO_4$ (254mg、1.2mmol)、酢酸ナトリウム(98mg、1.2mmol)及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22mg、0.030mmol)及びアセトニトリル/水(8/0.5mL)を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、N<sub>2</sub>保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン(30mL)と水(20mL)との間で分配

した。水層をジクロロメタン（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン／メタノール（ $80/1 \sim 30/1$ ）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、 $305\text{b}$ （ $169 \text{ mg}$ 、 $43\%$ ）を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 655.9$

### 【0938】

（実施例305）

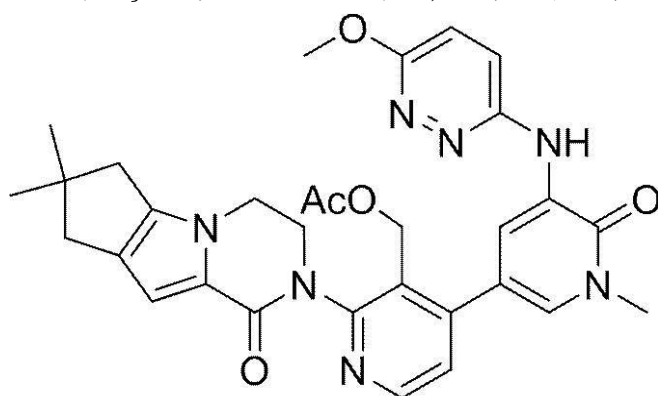
3-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-〔5-〔〔5-（2-メトキシエチル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン-2-イル〕アミノ〕-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル〕-2-ピリジル〕-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ〔3,4〕ピロロ〔3,5-b〕ピラジン-4-オン

$305\text{b}$ （ $160 \text{ mg}$ 、 $0.24 \text{ mmol}$ ）の THF／i-プロパノール／水（ $6/4/3 \text{ mL}$ ）中溶液に、水酸化リチウム（ $29 \text{ mg}$ 、 $1.2 \text{ mmol}$ ）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水（ $15 \text{ mL}$ ）と酢酸エチル（ $20 \text{ mL}$ ）との間で分配した。水相を酢酸エチル（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、圧力下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、 $305$  を白色固体として得た（ $88 \text{ mg}$ 、 $60\%$ ）。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 614.3$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.84 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 3H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 4H, 重複), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

### 【0939】

（実施例306a）

(2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル〕-4-〔5-〔(6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ〕-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル〕ピリジン-3-イル)メチルアセテート  $306\text{a}$



## 306a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した  $25 \text{ mL}$  の一口丸底フラスコに、6-メトキシピリダジン-3-アミン（ $65 \text{ mg}$ 、 $0.52 \text{ mmol}$ ）、キサントホス（ $29 \text{ mg}$ 、 $0.050 \text{ mmol}$ ）、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ （ $45 \text{ mg}$ 、 $0.050 \text{ mmol}$ ）、〔4-（5-プロモ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-〔4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル〕ピリジン-3-イル〕メチルアセテート  $273\text{a}$ （ $281 \text{ mg}$ 、 $0.52 \text{ mmol}$ ）、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （ $326 \text{ mg}$ 、 $1.0 \text{ mmol}$ ）及び

1, 4-ジオキサン (10 mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に 20 分間吹き込んだ後、これを 2 時間加熱還流した。反応が完結した後、混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。酢酸エチルを減圧下に濃縮し、残留物を 20 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、306a (180 mg、60%) を得た。MS-ESI :  $[M+H]^+ 584.3$ 。

# 【0940】

(実施例 306)

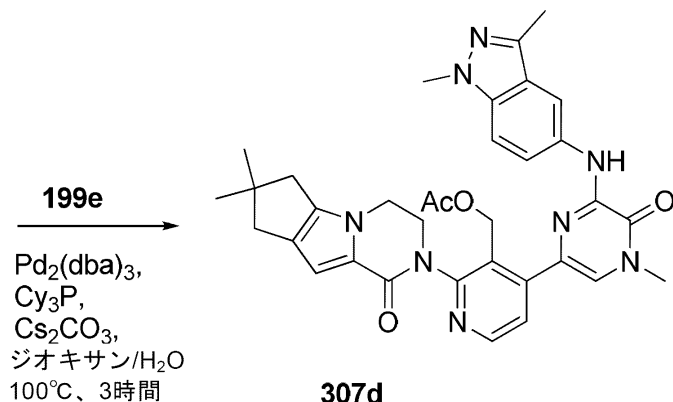
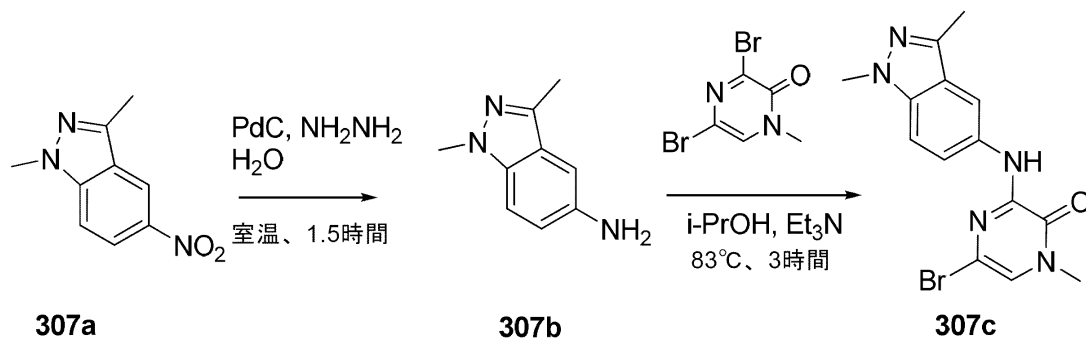
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[(6-メトキシピリダジン-3-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン 306

306a (180 mg、0.32 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (84 mg、2.0 mmol) の THF (5 mL)、i-プロパノール (5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中混合物を、40 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。酢酸エチルを減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、306 (80 mg、49%) を得た。MS-ESI :  $[M+H]^+ 542.3$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.76 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

# 【0941】

(実施例 307a)

1, 3-ジメチル-5-ニトロ-1H-インダゾール 307a



1-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)エタノン (500 mg、2.5 mmol) の無水エタノール (15 mL) 中溶液に、窒素保護下 1, 1-ジメチルヒドラジン塩酸塩 (3.38 g、35.0 mmol) を加えた。混合物を 10 時間加熱還流し、減圧下に蒸発させて粗製の 307a (3.0 g) を得、これを更には精製せずに次のステップに使用し

た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 192.2$

【0942】

(実施例307b)

1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-5-アミン307b

307a (粗製物、2.5 mmol) のエタノール (95%、30 mL) 中溶液に、窒素保護下  $NH_2NH_2 \cdot$  水和物 (1.25 g、25.0 mmol)、Pd/C (100 mg) を加えた。混合物を 50°C で 1.5 時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を無水エタノール (5 mL) から再結晶して、307b を白色固体として得た (340 mg、2 ステップで 84%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 162.3$

10

【0943】

(実施例307c)

5-ブロモ-3-(1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン307c

307b (280 mg、1.74 mmol) の i-プロパノール (7 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (352 mg、3.48 mmol) 及び 3, 5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン (H-005) (700 mg、2.61 mmol) を加えた。還流状態で 6 時間攪拌した後、混合物を室温に冷却した。沈殿物を濾過し、i-プロパノール (2 × 2 mL) で洗浄し、減圧下 60°C で乾燥して、307c を茶褐色固体として得た (560 mg、92%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 347.8$ 。

20

【0944】

(実施例307d)

(4-{6-[(1, 3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ]-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル}-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート307d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、307c (300 mg、0.86 mmol)、1, 4-ジオキササン (20 mL)、水 (1 mL)、[4-(ジヒドロキシボラニル)-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル] メチルアセテート 199e (512 mg、1.28 mmol) 及び炭酸セシウム (560 mg、1.72 mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に 10 分間吹き込んだ後、 $Cy_3P$  (96 mg、0.34 mmol) 及び  $Pd_2(dba)_3$  (79 mg、0.086 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの 3 回繰り返しの供し、3 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (3 × 20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 100:1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、307d (230 mg、43%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 620.9$

30

【0945】

(実施例307)

3-[4-[6-[(1, 3-ジメチルインダゾール-5-イル) アミノ]-4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン307

307d (230 mg、0.37 mmol)、水酸化リチウム (89 mg、3.7 mmol) の i-プロパノール/THF (1:1、10 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、室温で 1 時間攪拌した。これを濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC により精製して、307 (41 mg、19%) を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 578.4$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,

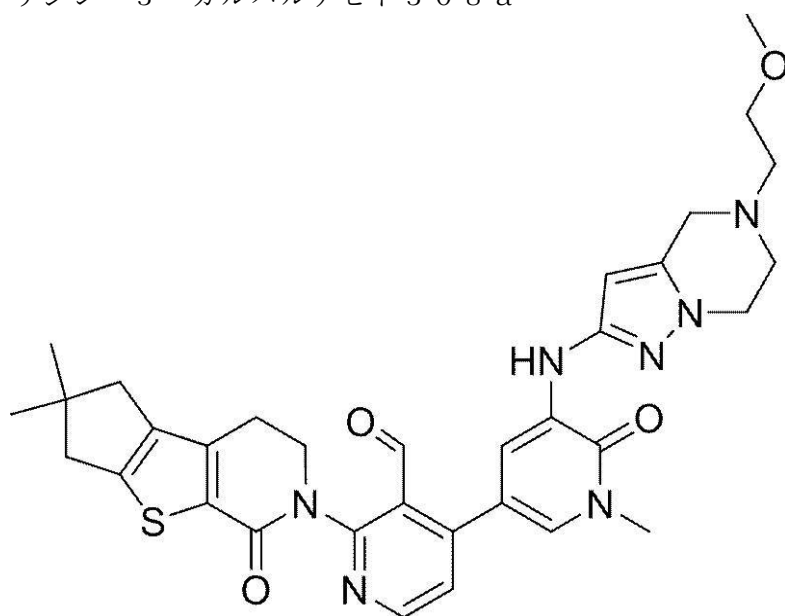
50

J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

【0946】

(実施例308a)

2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカー-1(8), 2(6)-ジェン-10-イル} -4-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] アミノ} -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-カルバルデヒド 308a



308a

実施例304における手順に従い、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカー-1(8), 2(6)-ジェン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 109a (250mg、0.693mmol) 及び 3-(5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン 304d (595mg、1.386mmol) を出発物として、308aを黄色固体として得た (250mg、57%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 628.3

【0947】

(実施例308)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[5-(2-メトキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] チエノ [1, 3-c] ピリジン-4-オン 308

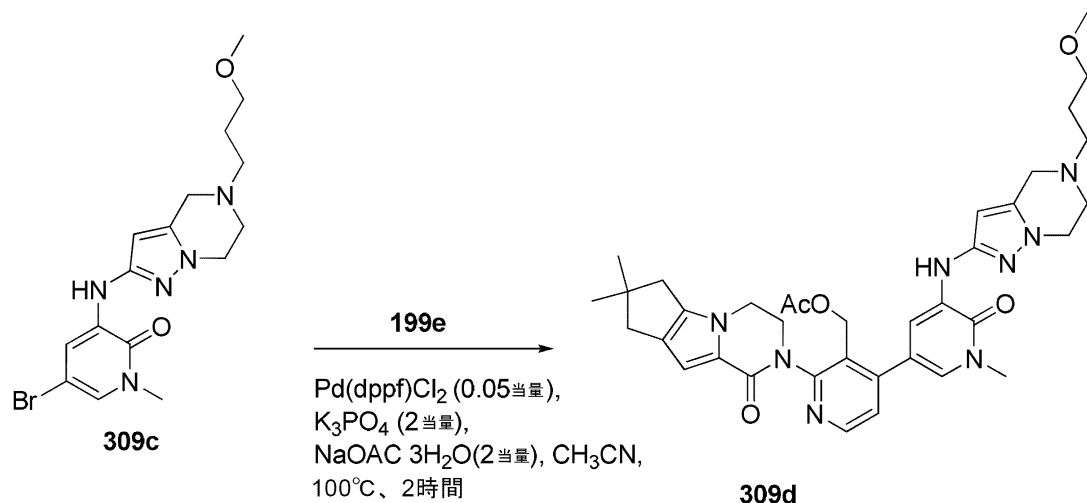
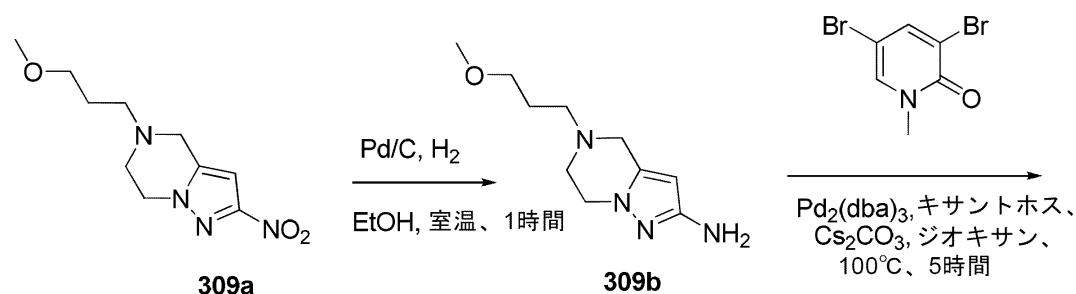
実施例304における手順に従い、308a (230mg、0.366mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (27.7mg、0.732mmol) を出発物として、308を白色固体として得た (53.2mg、23%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 629.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.61 (s,

2H), 3.58 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

【0948】

(実施例309a)

5-(3-メトキシプロピル)-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン309a



磁気攪拌機を装着したマイクロ波バイアルに、1-(2-ブロモエチル)-5-(クロロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール296c (600mg、2.2mmol)、3-メトキシプロパン-1-アミン (595mg、6.6mmol) 及びDMSO (6mL) を仕込んだ。これをマイクロ波照射下120°Cで0.5時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (30mL) で希釈した。得られた混合物を水 (3×10mL) で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過した。濾液を圧力下に濃縮し、残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、309a (350mg、66%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 241.1

【0949】

(実施例309b)

5-(3-メトキシプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン309b

309a (300mg、1.25mmol) のエタノール (20mL) 中溶液を、Pd/C (10%、30mg) を加えた。反応物に水素ガス (風船により) を仕込み、室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、混合物をセライト (登録商標) のプラグを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、309bを黄色固体として得 (250mg、92%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 211.3

【0950】

10

20

30

40

50



(実施例 309c)

5-ブromo-3-(5-(3-methoxypropyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one 309c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、3,5-ジブromo-1-methylpyridin-2(1H)-one (320mg, 1.2mmol)、309b (250mg, 1.2mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (55mg, 0.060mmol)、キサントホス (70mg, 0.12mmol)、炭酸セシウム (782mg, 2.4mmol) 及び1,4-ジオキサン (20mL) を仕込んだ。系を吸引/アルゴンフラッシュの3回繰り返しの供し、100℃で5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×10mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (80:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、309c (200mg, 42%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 396.2

【0951】

(実施例 309d)

(2-{4,4-dimethyl-9-oxo-1,10-diazatricyclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-en-10-yl}-4-(5-{[5-(3-methoxypropyl)-4H,5H,6H,7H-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]amino}-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)methyl acetate 309d

還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、309c (120mg, 0.30mmol)、{3-[(acetoxymethyl)-2-{4,4-dimethyl-9-oxo-1,10-diazatricyclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-en-10-yl}pyridin-4-yl}boronic acid 199e (240mg, 0.60mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127mg, 0.60mmol)、酢酸ナトリウム一水和物 (82mg, 0.60mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12mg, 0.015mmol) 及びアセトニトリル/水 (8/0.5mL) を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しの供し、N<sub>2</sub> 保護下100℃で2時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (20mL) と水 (10mL) との間で分配した。水層をジクロロメタン (2×10mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、309d (150mg, 74%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668.9

【0952】

(実施例 309)

3-[3-(hydroxymethyl)-4-[5-[5-(3-methoxypropyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]amino]-1-methyl-6-oxo-3-pyridyl]-2-pyridyl]-7,7-dimethyl-1,2,6,8-tetrahydrocyclopenta[3,4]pyrolo[3,5-b]pyridin-4-one 309

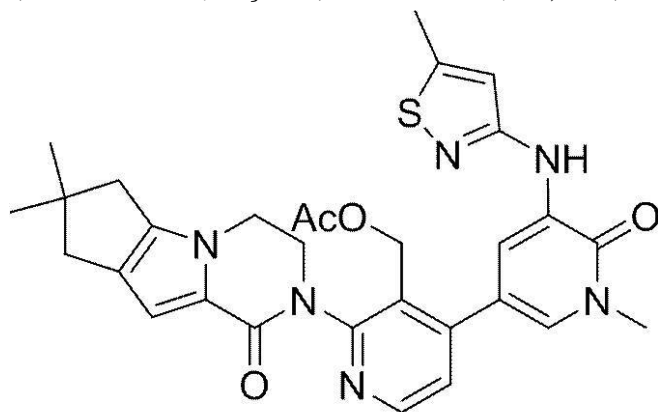
309d (120mg, 0.18mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (5/3/3mL) 中溶液に、水酸化リチウム一水和物 (76mg, 1.8mmol) を加えた。混合物を30℃で1時間攪拌した。反応が完結した後、混合物を濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、309を白色固体として得た (85mg, 76%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 627.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

# 【0953】

(実施例 310a)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- {1-メチル-5- [(5-メチル-1, 2-チアゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 310a



**310a**

25 mL の密封管に、[4- (5-ブロモ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル] メチルアセテート 273a (150 mg、0.28 mmol)、5-メチルイソチアゾール-3-アミン塩酸塩 (55 mg、0.33 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg、0.56 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg、0.030 mmol)、キサントホス (35 mg、0.060 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物をマイクロ波照射下110℃で0.5時間加熱した。これを室温に冷却し、減圧下に蒸発させた。残留物を20:1塩化メチレン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムにより精製して、310aを黄色固体として得た (50 mg、31%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573.2。

# 【0954】

(実施例 310)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [(5-メチルイソチアゾール-3-イル) アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 310

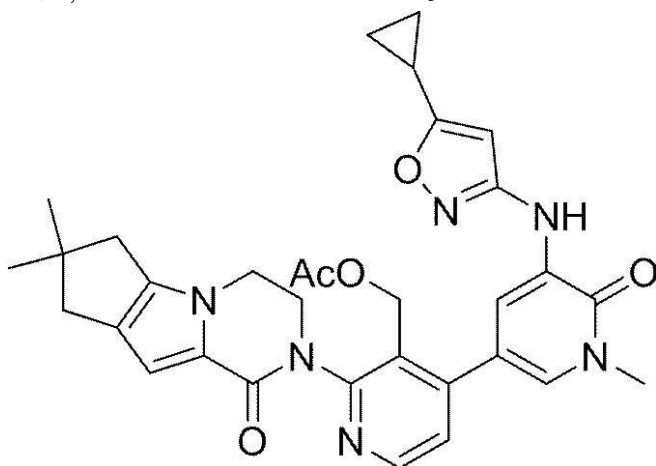
310a (50 mg、0.090 mmol) の THF / i-プロパノール / 水 (4 mL / 4 mL / 1 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (21 mg、0.90 mmol) を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に濃縮して黄色固体を得、これを逆相分取 HPLC により精製して、310を黄色固体として得た (20 mg、43%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 530.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52-2.50 (m, 重複, 5H), 1.27

(s, 6H).

【0955】

(実施例311a)

(4- {5- [(5-シクロプロピル-1, 2-オキサゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 311a



311a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-アミン (80mg、0.65mmol)、キサントホス (29mg、0.050mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (45mg、0.050mmol)、[4- (5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル] メチルアセテート 273a (350mg、0.65mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390mg、1.2mmol) 及び1, 4-ジオキサン (10mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に10分間吹き込んだ後、これを2時間加熱還流した。次いで混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチル (20mL) と水 (10mL) との間で分配した。有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、311a (120mg、32%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583.2。

【0956】

(実施例311)

3- [4- [5- [(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 311

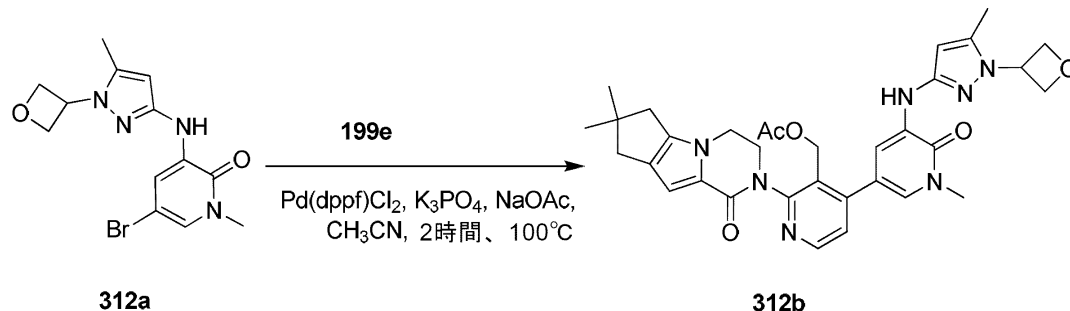
311a (120mg、0.20mmol) 及び水酸化リチウム-水和物 (80mg、2.0mmol) のTHF (5mL)、i-プロパノール (5mL) 及び水 (1.5mL) 中混合物を、40℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を水 (5mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2×10mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、311 (65mg、58%) を淡黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 541.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.86-3.83 (m,

1H), 3.59 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.44-2.43 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.22 (s, 6H) 1.03-0.99 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H).

【0957】

(実施例312a)

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン312a



10

5-ブロモ-1-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン115a(200mg、0.71mmol)、3-ヨードオキセタン(647mg、3.53mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1150mg、3.53mmol)及びアセトニトリル(5mL)の混合物を、密封管中80℃で終夜加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、312aを黄色固体として得た(120mg、50%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 339.1

20

【0958】

(実施例312b)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(1-メチル-5-{[5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート312b

30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、312a(170mg、0.50mmol)、(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル)ボロン酸199e(200mg、0.50mmol)、CH<sub>3</sub>COONa(82mg、1.00mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(41mg、0.050mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(212mg、1.00mmol)、アセトニトリル(10mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。窒素を得られた混合物に20分間吹き込んだ後、これを窒素雰囲気下100℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、312bを白色固体として得た(172mg、56%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 612.4

40

【0959】

(実施例312)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[[5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-3-イル]アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン312

312b(90mg、0.15mmol)及び水酸化リチウム(14mg、0.60mmol)のi-プロパノール/THF/水(6/4/2mL)中混合物を、室温で0.5

50

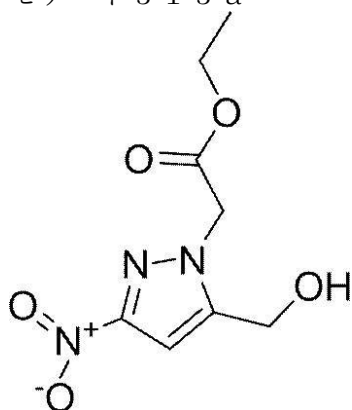
時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水（10 mL）とジクロロメタン（3 × 20 mL）との間で分配した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、312を白色固体として得た（54 mg、64%）。MS-ESI:  $[M+H]^+$  569.9.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 3H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

【0960】

10

（実施例313a）

エチル 2-（5-（ヒドロキシメチル）-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート 313a



20

磁気攪拌機を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、アセトニトリル（30 mL）、（3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（1.43 g、10.0 mmol）、 $Cs_2CO_3$ （490 mg、1.5 mmol）及びエチル 2-ブロモアセテート（2.00 g、12 mmol）を仕込んだ。混合物を40℃で5時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を30：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、313a（1.65 g、72%）を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  229.9

30

【0961】

（実施例313b）

エチル 2-（5-（クロロメチル）-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート 313b



40

0℃で冷却した313a（1.50 g、6.55 mmol）の $CHCl_3$ （60 mL）中混合物に、内温を5℃未満に維持しながら、 $SOCl_2$ （2.34 g、19.6 mmol）をゆっくり加えた。この反応混合物を50℃に加温し、この温度で3時間攪拌した。

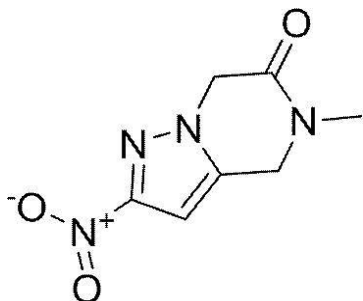
50

次いでこれを0℃に冷却し、水でクエンチした。有機層を分離し、減圧下に蒸発させた。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、313b(1.1g、68%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 247.9

【0962】

(実施例313c)

5-メチル-2-ニトロ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6(7H)-オン313c



10

313b(1.0g、4.0mmol)のジクロロメタン(30mL)中溶液に、CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>の溶液(1.07g、12.0mmol、メタノール中35%)を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(30mL)で希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、313c(450mg、57%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 196.9

20

【0963】

(実施例313d)

2-アミノ-5-メチル-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6(7H)-オン313d



30

313c(450mg、2.3mmol)のエタノール(30mL)中溶液を、Pd/C(10%、400mg)を加えた。反応物に水素ガス(風船により)を仕込み、室温で2時間攪拌した。反応が完結した後、混合物をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、313dを黄色固体として得(320mg、84%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 167.1

40

【0964】

(実施例313e)

2-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6(7H)-オン313e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、313d(300mg、1.8mmol)、3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(482mg、1.8mmol)、炭酸セシウム(1.17g、3.6mmol)及び1,4-ジオキサン(20mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、キサントホス(104mg、0.18mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラ

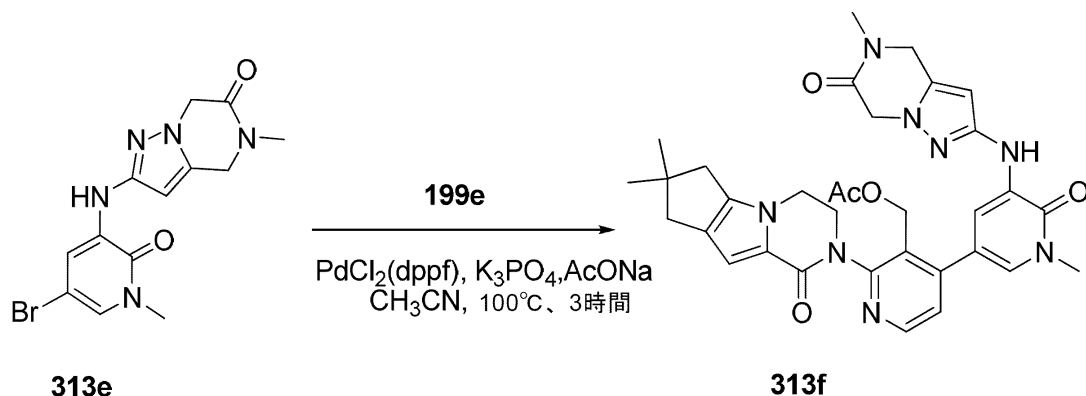
50

ジウム (0) (82 mg、0.090 mmol) を加えた。系を吸引／アルゴンフラッシュの3回繰り返しに供し、5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2×30 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール (80/1~30/1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、313e (390 mg、61%) を黄色固体として得た。

#### 【0965】

(実施例 313f)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- [1-メチル-5- ( {5-メチル-6-オキソ-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-イル) メチルアセテート 313f



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25 mLの一口丸底フラスコに、313e (150 mg、0.43 mmol)、{3- [(アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸 199e (170 mg、0.43 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (183 mg、0.86 mmol)、酢酸ナトリウム (71 mg、0.86 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg、0.043 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を吸引／窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、100°Cで3時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、313f (131 mg、49%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625.3。

#### 【0966】

(実施例 313)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [1-メチル-5- [(5-メチル-6-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 313

313f (130 mg、0.21 mmol) 及び水酸化リチウム (10 mg、0.42 mmol) のi-プロパノール／THF (1:1、7 mL) 及び水 (2 mL) 中混合物を、0°Cで0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水 (10 mL) と酢酸エチル (3×10 mL) との間で分配した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCで精製して、313 (60 mg、49%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 582.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.62-4.54 (m, 4H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.99 (s, 3H)

, 2.60-2.57 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

【0967】

(実施例314a)

1-(6-ニトロピリジン-3-イル)アゼチジン-3-オール314a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、アセトニトリル(50mL)、5-フルオロ-2-ニトロピリジン(1.2g、7.9mmol)、 $K_2CO_3$ (2.1g、15.8mmol)及びアゼチジン-3-オール塩酸塩(1.3g、11.9mmol)を仕込んだ。混合物を60℃で1時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン/メタノール(50:1~20:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、314a(1.1g、73%)を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  196.0。

10

【0968】

(実施例314b)

1-(6-アミノピリジン-3-イル)アゼチジン-3-オール314b

100mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、314a(1.0g、5.1mmol)、炭素担持10%パラジウム(10%含水、100mg)及びエタノール(40mL)を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で5時間攪拌した。次いで水を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、314bを黄色固体として得た(792mg、85%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  166.1。

20

【0969】

(実施例314c)

5-ブromo-3-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン314c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、314b(792mg、4.8mmol)、3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.9g、7.2mmol)、トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(440mg、0.48mmol)、キサントホス(555mg、0.96mmol)、 $Cs_2CO_3$ (3.1g、9.6mmol)及び1,4-ジオキサン(40mL)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で3.0時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(50:1~20:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、314cを黄色固体として得た(1.5g、89%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  351.1

30

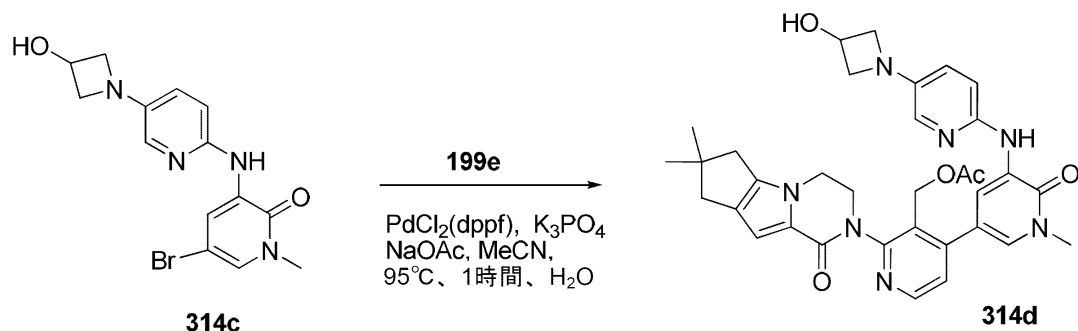
【0970】

(実施例314d)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}-4-(5-{[5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート314d

40





還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、314c (176 mg、0.50 mmol)、{3-[ (アセトキシ) メチル] -2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (198 mg、0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg、0.050 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212.0 mg、1.0 mmol)、酢酸ナトリウム (82.0 mg、1.0 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を95°Cで1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製の314dを茶褐色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 623.8。

#### 【0971】

(実施例314)

3-[4-[5-[ [5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3-(ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン314

314d (粗生成物311.5 mg、0.50 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (300 mg、12.5 mmol) のi-プロパノール/THF/水 (2:2:1、10 mL) 中混合物を、室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を水 (10 mL) とジクロロメタン (3×10 mL) との間で分配した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、314 (46 mg、2ステップ: 16%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 581.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 4H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.31-2.30 (m, 1H), 1.27 (s, 6H)。

#### 【0972】

(実施例315)

3-[3-(ヒドロキシメチル) -4-[1-メチル-5-[ [1-メチル-5-(ピロリジン-1-カルボニル) ピラゾール-3-イル] アミノ] -6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン315

実施例273の手順に従い、(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン を2-アミノピリジンの代わりに用いて、315を調製した。27.3 mg、収率60%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.3

4 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.95 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.42 - 4.47 (m, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.48 (dt,  $J = 11.1, 6.6$  Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 3H), 1.22 (s, 6H). ES-MS  $m/z$  611.4  $[M+1]$ .

# 【0973】

(実施例 316)

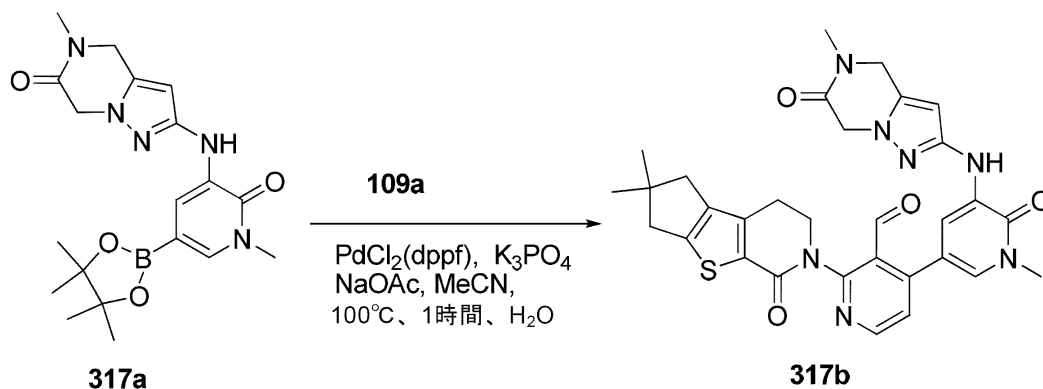
3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [5 - [5 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] - 7, 7 - ジメチル - 1, 2, 6, 8 - テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5 - b] ピラジン - 4 - オン 316

実施例 273 の手順に従い、5 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンを 2 - アミノピリジンの代わりに用いて、316 を調製した。43.2 mg、収率 84%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.38 - 4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 3.82 - 3.96 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H). ES-MS  $m/z$  558.3  $[M+1]$ .

# 【0974】

(実施例 317a)

5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イルアミノ) - 4, 5 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 (7H) - オン 317a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、2 - (5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 6 (7H) - オン 313e (270 mg、1.0 当量、0.68 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (863.6 mg、5.0 当量、3.4 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (62.4 mg、0.1 当量、0.068 mmol)、X-Phos (64.8 mg、0.2 当量、0.14 mmol)、酢酸カリウム (200 mg、3.0 当量、2.04 mmol) 及びジオキサン (15 mL) を仕込んだ。吸引／アルゴンフラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 65 °C で 3 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して粗製の 317a を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS - ESI:  $[M+H]^+ 399.9$ 。

# 【0975】

(実施例 317b)

2 - {4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 7 - チア - 10 - アザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ - 1 (8), 2 (6) - ジエン - 10 - イル} - 4 - [1 - メチル - 5

ー（{5-メチル-6-オキソ-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル}アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド317b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、317a（100mg、0.28mmol）、4-クロロ-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-1（8）, 2（6）-ジエン-10-イル〕ピリジン-3-カルバルデヒド109a（112mg、0.28mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（22.9mg、0.028mmol）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（118.7mg、0.56mmol）、酢酸ナトリウム（45.9mg、0.56mmol）、水（0.5mL）及びアセトニトリル（10mL）を仕込んだ。吸引／アルゴンフ  
ラッシュを3回繰り返した後、混合物を1時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、  
濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール（50：1～30：1）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、317bを黄色固体として得た（60mg、36%）。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>597.8。

#### 【0976】

（実施例317）

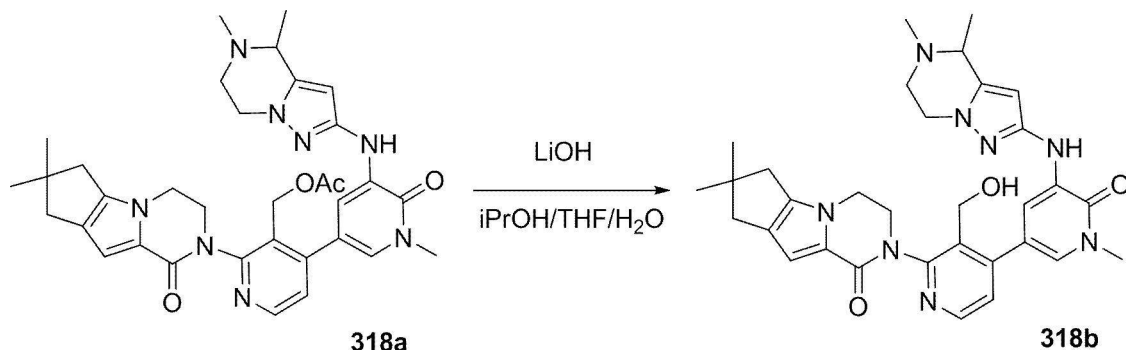
3-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-〔1-メチル-5-〔（5-メチル-6-オキソ-4, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル）アミノ〕-6-オキソ-3-ピリジル〕-2-ピリジル〕-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロ  
シクロペンタ〔3, 4〕チエノ〔1, 3-c〕ピリジン-4-オン317

317b（60mg、0.10mmol）及びNaBH<sub>4</sub>（11.3mg、0.30mmol）のメタノール（5mL）中混合物を、室温で30分間攪拌した。混合物を水（15mL）でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン（3×10mL）で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、317（15mg、25%）を黄色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup>599.8。 <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.50（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 8.0（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.69（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.34（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 5.86（s, 1H）, 4.82-4.66（m, 4H）, 4.56（s, 2H）, 4.42-4.33（m, 2H）, 3.83-3.81（m, 1H）, 3.70（s, 3H）, 3.15（s, 3H）, 2.98-2.94（m, 2H）, 2.80（s, 2H）, 2.57-2.52（m, 2H）, 1.28（s, 6H）。

#### 【0977】

（実施例318a）

{4-〔5-（{4, 5-ジメチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル}アミノ）-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル〕-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ〔6.4.0.0<sup>2,6</sup>〕ドデカ-2（6）, 7-ジエン-10-イル〕ピリジン-3-イル}メチルアセテート318a



還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、4, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-アミン287i（123mg、1.0当量、0.74mmol）、〔4-（5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2-〔4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジ

アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカー 2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピラジン-3-イル] メチルアセテート 273a (400mg、1.0当量、0.74mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (68mg、0.1当量、0.074mmol)、キサントホス (86mg、0.2当量、0.148mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (487mg、2.0当量、1.48mmol) 及びジオキサン (15mL) を仕込んだ。吸引/N<sub>2</sub>フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を20:1酢酸エチル/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、318aを茶褐色固体として得た (221mg、48%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 624.9

【0978】

10

(実施例 318b)

10-{4-[5-( {4, 5-ジメチル-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル} アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピラジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル) ピラジン-2-イル}-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカー 2 (6), 7-ジェン-9-オン 318b

磁気攪拌機を装着した25mLの一口丸底フラスコに、318a (200mg、1.0当量、0.32mmol)、水酸化リチウム (38mg、5.0当量、1.60mmol)、i-プロパノール/THF (8/8mL) 及び水 (2mL) を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を加え、水とジクロロメタンとの間で分配した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、ラセミ体混合物 318bを黄色固体として得た (91mg、43%)。

20

【0979】

(実施例 318)

(R)-2-(5-( (4, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ- [3, 4'-ビピリジン]-2'-イル)-7, 7-ジメチル-2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-オン 318

318bのキラルHPLC (カラム: OZ-H、100%メタノール (0.1%酢酸エチル)) 分割により、エナンチオマー 318及び319を分離した。318: MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 582.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 重複, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

30

【0980】

(実施例 319)

(S)-2-(5-( (4, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ)-3'-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ- [3, 4'-ビピリジン]-2'-イル)-7, 7-ジメチル-2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-オン 319

40

ラセミ体 318bのキラルHPLC (カラム: OZ-H、100%メタノール (0.1%酢酸エチル)) 分割により、エナンチオマー 318及び319を分離した。319: MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 582.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 重複, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H),

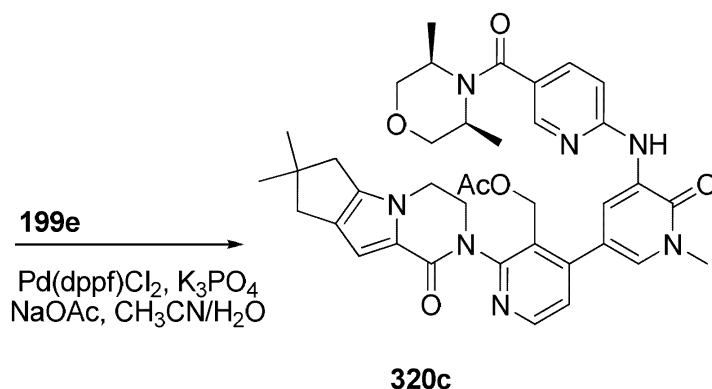
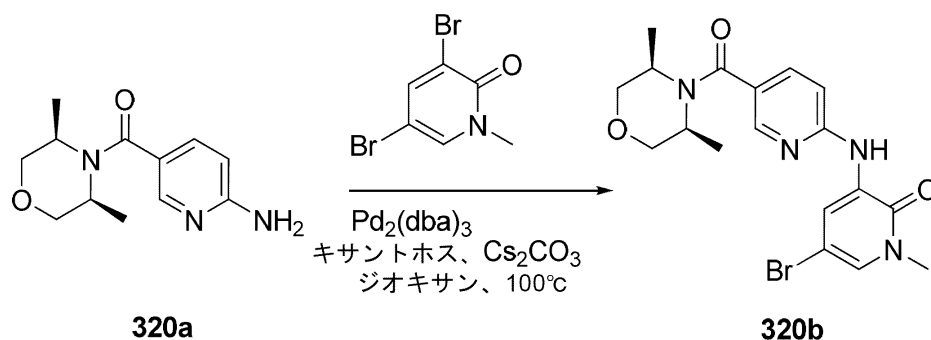
50

3.43-3.41 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).

【0981】

(実施例320a)

(6-アミノピリジン-3-イル) ((3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン) メタノン 320a



(3S, 5R)-3, 5-ジメチルモルホリン (1.15 g, 10 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、HATU (3.8 g, 10 mmol)、DIPEA (2.6 g, 20 mmol) 及び 6-アミノニコチン酸 (1.38 g, 10 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 18 時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を Combiflash (A: 1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水、B: アセトニトリル) で精製して、320a (650 mg, 27%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 236.1。

【0982】

(実施例320b)

5-ブロモ-3-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 320b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の丸底フラスコに、320a (160 mg, 1.0 当量, 0.68 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (273 mg, 1.5 当量, 1.02 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (64 mg, 0.1 当量, 0.070 mmol)、キサントホス (79 mg, 0.2 当量, 0.14 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (444 mg, 2.0 当量, 1.36 mmol) 及びジオキサン (20 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 100 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、320b (190 mg, 66%) を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 420.8。

【0983】

(実施例320c)

10

20

30

40

50

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- {5- [ (5- { [(3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} ピリジン-2-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 320c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、320b (150mg、1.0当量、0.36mmol)、{3- [(アセトキシ)メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (286mg、2.0当量、0.72mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (29mg、0.10当量、0.040mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (153mg、2.0当量、0.72mmol)、酢酸ナトリウム (59mg、2.0当量、0.72mmol)、アセトニトリル (10mL) 及び水 (0.2mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を90℃で2時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、得られた残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、320c (161mg、64%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 693.8

#### 【0984】

(実施例320)

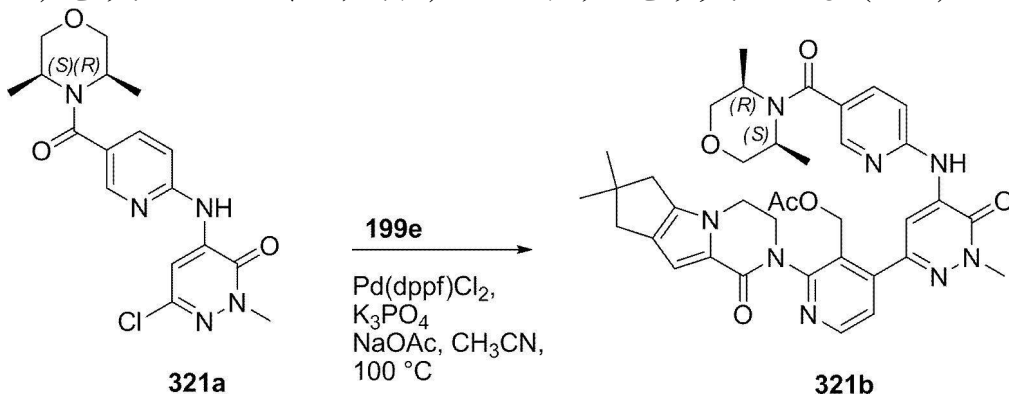
3- [4- [5- [ [5- [(3S, 5R)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル] -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 320

磁気攪拌機を装着した25mLの一口丸底フラスコに、320b (145mg、1.0当量、0.21mmol)、水酸化リチウム (26mg、5.0当量、1.05mmol)、THF (4.0mL)、i-プロパノール (4.0mL) 及び水 (1.0mL) を仕込んだ。混合物を室温で1時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を水 (10mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×15mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、320 (35mg、26%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 651.9

#### 【0985】

(実施例321a)

6-クロロ-4- (5- ( (3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イルアミノ) -2-メチルピリダジン-3 (2H)-オン 321a



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、(6-アミノピリジン-3-イル) ( (3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン) メタノン 320a (235mg、1.0mmol)、4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3 (2H)-オン (232mg、1.05mmol)、炭酸セシウム (652mg、2.0mmol) 及び1, 4-ジオキサソ (6.0mL) を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、キサントホス (116mg、0.20mmol) 及びトリス (ジベンジリデン

アセトン) ジパラジウム (0) (70 mg、0.10 mmol) を加えた。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、2.5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (3×10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (2:1~1:10) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、321a (140 mg、37%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  378.3

# 【0986】

(実施例321b)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-{5-[ (5-{ [(3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} ピリジン-2-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 321b

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、321a (140 mg、0.37 mmol)、(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 199e (355 mg、0.74 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (157 mg、0.74 mmol)、酢酸ナトリウム (61 mg、0.74 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (36 mg、0.04 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.2 mL) を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、N<sub>2</sub> 保護下100℃で1.5時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (30 mL) と水 (30 mL) との間で分配した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、320b (105 mg、41%) を黒色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  695.3

# 【0987】

(実施例321)

3-[4-[5-[ [5-[ (3S, 5R)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル] アミノ]-1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 321

321b (105 mg、0.15 mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (2/1/0.5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (36 mg、1.5 mmol) を室温に加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (25 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLC (A: 1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水、B: アセトニトリル) により精製して、321 (100 mg、95%) を白色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  652.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.01-4.00 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H)

# 【0988】

(実施例322a)

10

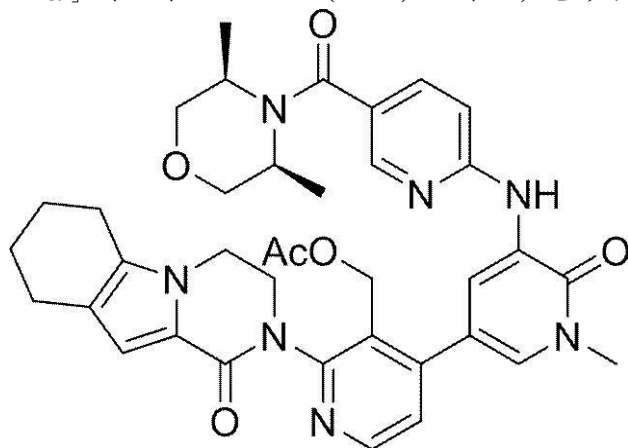
20

30

40

50

(4-(5-(5-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート 322a



322a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの丸底フラスコに、(6-アミノピリジン-3-イル)((3R, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)メタノン320a(120mg、0.50mmol)、(4-(5-ブromo-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)メチルアセテート217a(262mg、0.50mmol)、炭酸セシウム(326mg、1.0mmol)及び1, 4-ジオキサン(6mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に10分間吹き込んだ後、キサントホス(58mg、0.10mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(45mg、0.050mmol)を加えた。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、2.5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(3×10mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール(80/1~50/1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、322a(200mg、59%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 680.3

【0989】

(実施例322)

2-[4-[5-[5-[(3S, 5R)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-2-ピリジル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a]インドール-1-オン322

322a(136mg、0.20mmol)のTHF/i-プロパノール/水(4/2/1mL)中溶液に、水酸化リチウム(48mg、2.0mmol)を室温に加えた。反応物を2時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水(15mL)中に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLC(A:1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水、B:アセトニトリル)により精製して、322(50mg、40%)を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 638.3. <sup>1</sup>HNMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94(s, 1H), 8.77(d, J=5.5Hz, 1H), 8.48(d, J=5.0Hz, 1H), 8.20(d, J=2.0Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.59(d, J=2.5Hz, 1H), 7.37-7.35(m, 2H), 6.57(s, 1H), 4.95(t, J=4.5Hz, 1H), 4.47-4.38(

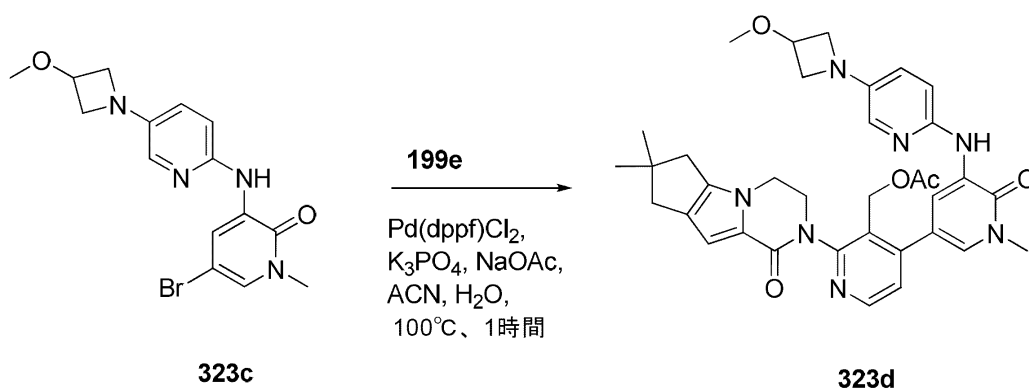
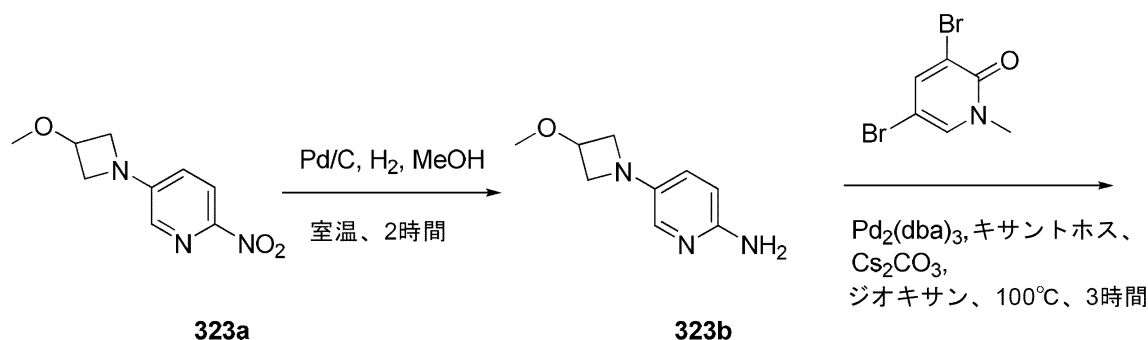


m, 2H), 4.23-3.99 (m, 5H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 重複, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H)

【0990】

(実施例323a)

5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-ニトロピリジン323a



還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (1.0g、8.09mmol)、5-ブロモ-2-ニトロピリジン (1.97g、9.71mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (370.1mg、0.404mmol)、キサントホス (467.6mg、0.809mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.9g、24.3mmol) 及びジオキサン (50mL) を仕込んだ。窒素を反応混合物に20分間吹き込んだ後、これを $\text{N}_2$ 保護下100°Cで3時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、323aを黄色固体として得た (1.63g、96%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 210.2$

【0991】

(実施例323b)

5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-アミン323b

323a (1.5g、7.17mmol) のメタノール (150mL) 中溶液に、10%  $\text{Pd/C}$  (150mg) を加えた。系を排気し、次いで $\text{H}_2$ で再充填した。室温で2時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、323bを黄色油状物として得 (1.2g、93%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 180.1$

【0992】

(実施例323c)

5-ブロモ-3-(5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミ

10

20

30

40

50

ノ) -1-メチルピリジン-2 (1H) -オン 3 2 3 c

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、3 2 3 b (1.2 g、6.7 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (2.14 g、8.04 mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (306.5 mg、0.335 mmol)、キサントホス (387.3 mg、0.67 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.37 g、13.4 mmol) 及びジオキサン (50 mL) を仕込んだ。窒素を反応混合物に20分間吹き込んだ後、これをN<sub>2</sub> 保護下100℃で3時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテルで洗浄して、3 2 3 c を茶褐色固体として得 (1.16 g、47%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 364.8。

10

#### 【0993】

(実施例 3 2 3 d)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- (5- { [5- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル] アミノ} -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 3 2 3 d

還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、3 2 3 c (150 mg、0.411 mmol)、{3- [(アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸 1 9 9 e (326.5 mg、0.822 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (16.8 mg、0.0205 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (174.3 mg、0.822 mmol)、酢酸ナトリウム (67.5 mg、0.822 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (5 滴) を仕込んだ。窒素を反応混合物に20分間吹き込んだ後、これをN<sub>2</sub> 保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 2 3 d を黄色油状物として得た (180 mg、68.7%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 637.8

20

#### 【0994】

(実施例 3 2 3)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- [ [5- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 3 2 3

3 2 3 d (160 mg、0.251 mmol) のTHF (5 mL)、i-プロパノール (5 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (95 mg、2.51 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。次いでこれを減圧下に濃縮し、残留物を水 (10 mL) で希釈した。得られた混合物をジクロロメタン (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、3 2 3 (33.8 mg、23%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 595.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.31-4.19 (m, 4H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

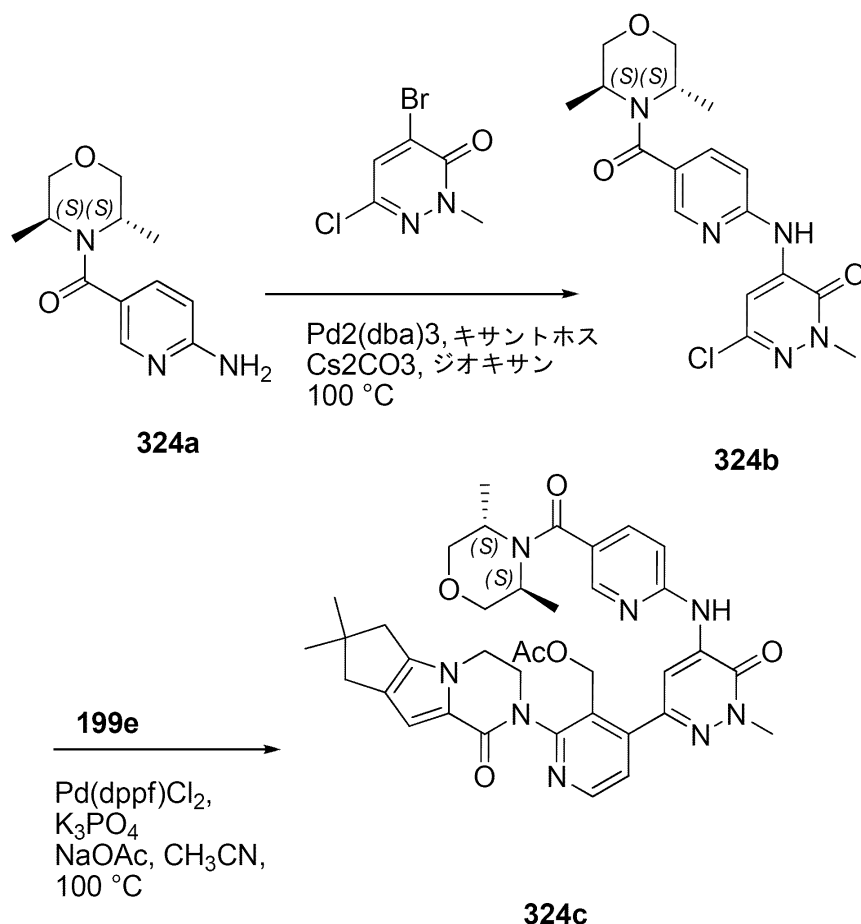
40

#### 【0995】

(実施例 3 2 4 a)

50

(6-アミノピリジン-3-イル) ((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) メ  
タノン 324a



((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン (115 mg、1.0 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、HATU (380 mg、1.0 mmol)、DIPEA (260 mg、2.0 mmol) 及び 6-アミノニコチン酸 (138 mg、1.0 mmol) を室温で加えた。18 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、CombiFlash (A: 1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> / 水、B: アセトニトリル) で精製して、324a (80 mg、34%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 236.1 (M+H)。

【0996】

(実施例 324b)

6-クロロ-4-(5-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イルアミノ)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン 324b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、1, 4-ジオキサラン (8 mL)、炭酸セシウム (221 mg、0.68 mmol)、324a (80 mg、0.34 mmol) 及び 4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (80 mg、0.36 mmol) を仕込んだ。窒素を懸濁液に 5 分間吹き込んだ後、キサントホス (40 mg、0.068 mmol) 及び トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (24 mg、0.034 mmol) を加えた。系を吸引/窒素フラッシュの 3 回繰り返すに供し、2.5 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (3 × 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (2/1 ~ 100% 酢酸エチル) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、324b (40 mg、31%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378.3

【0997】

(実施例 324c)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- {5- [ (3 S, 5 S) -3, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] カルボニル} ピリジン-2-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 324 c

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、324 b (40 mg、0. 11 mmol)、(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 199 e (105 mg、0. 22 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (47 mg、0. 22 mmol)、酢酸ナトリウム (18 mg、0. 22 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) (20 mg、0. 022 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (6 滴) を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、N<sub>2</sub> 保護下100℃で1. 5時間加熱した。LCMS分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物を60:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、324 c (40 mg、52%) を黒色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 695. 3

#### 【0998】

(実施例324)

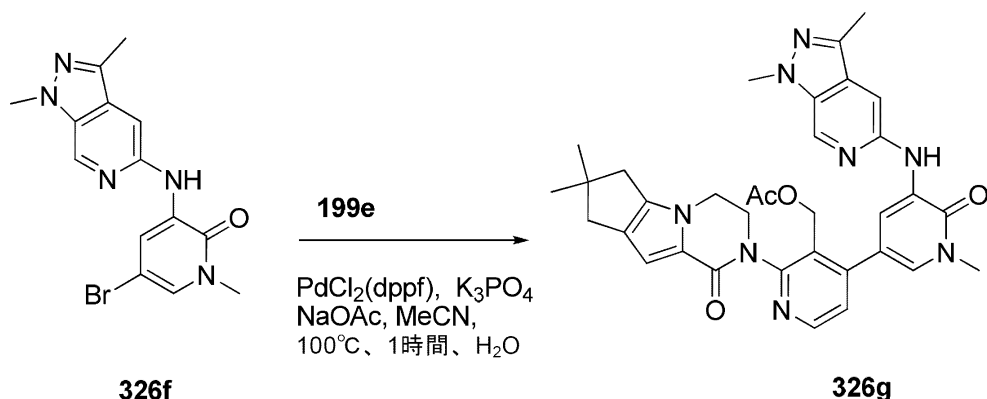
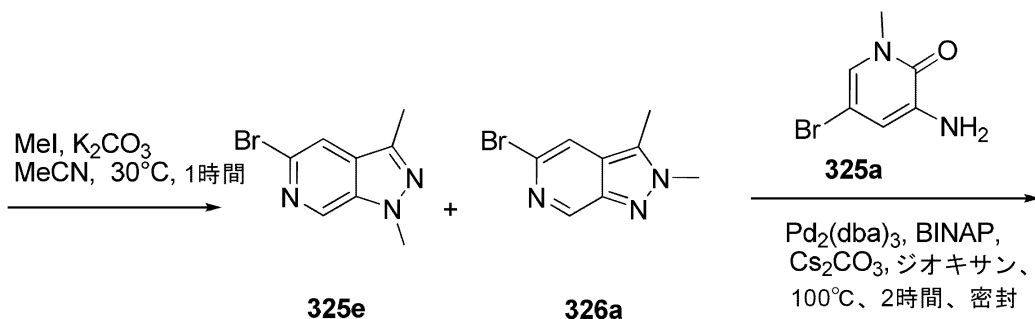
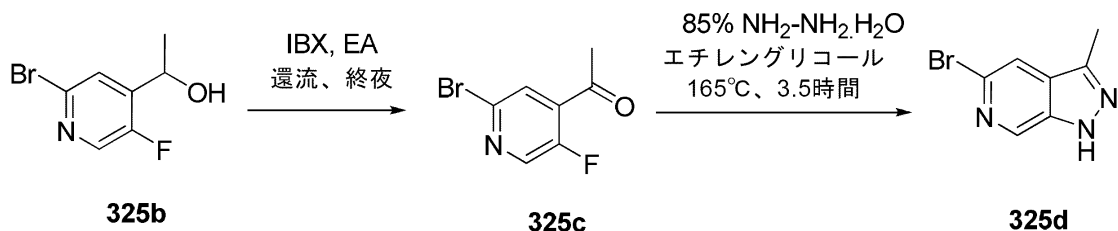
3- [4- [5- [ [5- [ (3 S, 5 S) -3, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボニル] -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 324

324 c (40 mg、0. 057 mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (1/1/0. 5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (14 mg、0. 57 mmol) を室温に加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLC (A: 1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/水、B: アセトニトリル) により精製して、324 (10 mg、27. 7%) を白色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.57 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H)

#### 【0999】

(実施例325a)

3-アミノ-5-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン 325 a



5-ブロモ-3-(ジフェニルメチレンアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(3.82g、10.4mmol)の酢酸エチル(10mL)中溶液に、4M HCl/ジオキサン(7.8mL、31.3mmol)を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、濾過した。固体を酢酸エチル(10mL)及び水(10mL)に溶解した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を穏やかに加えることにより、得られた混合物のpHを7と8の間に調節した。水相を分離し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮して、325aを黄色固体として得た(1.1g、52%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 202.9。

#### 【1000】

(実施例325b)

1-(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)エタノール325b

250mLの三口フラスコに、2-ブロモ-5-フルオロピリジン(8.80g、50mmol)のTHF溶液(20mL)を加えた。溶液に、-78°CでLDA(25.0mL、50mmol、THF中2.5M)を滴下添加した。5分間攪拌した後、ジイソプロピルアミン(7.0mL、50mmol)を注射器により滴下添加し、混合物を-78°Cで4時間攪拌した。アセトアルデヒドのTHF溶液(11mL、55mmol、THF中5M)を注射器により滴下添加した。内容物を冷却浴から除去し、室温に終夜加温しながら攪拌した。混合物を水(150mL)で希釈し、5分間激しく攪拌した。内容物を減圧下に濃縮し、残留物をエチルエーテル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油状物を得、これを石油エーテル/

酢酸エチル（１０：１～５：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３２５ｂ（８．０ｇ、７２．７％）を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  220.1.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.52 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

# 【１００１】

（実施例３２５ｃ）

１－（２－ブロモ－５－フルオロピリジン－４－イル）エタノン３２５ｃ

３２５ｂ（７．５ｇ、３４．２mmol）及び２－ヨードキシ安息香酸（３８．４ｇ、１３７mmol）の酢酸エチル（２００mL）中混合物を、８５℃で２０時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を石油エーテル／酢酸エチル（２０：１～１０：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３２５ｃ（６．８ｇ、９２％）を黄色油状物として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  217.9。

# 【１００２】

（実施例３２５ｄ）

５－ブロモ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン３２５ｄ

還流冷却器を装着した２５０mLの丸底フラスコに、乾燥エチレングリコール（３０mL）及び３２５ｃ（４．３ｇ、２０mmol）を加えた。次いでヒドラジン水和物（５．０mL、４．８ｇ、８１．６mmol）を注射器により滴下添加した。混合物を１６５℃で３．５時間加熱した。得られたオレンジ黄褐色混合物を室温に冷却し、内容物を氷／水（１：１）の混合物１００mL上に攪拌しながら注ぎ入れると、沈殿物が生成した。１０分間攪拌した後、灰白色沈殿物を採取し、これを真空乾固して、３２５ｄを灰白色固体として得た（３．１ｇ、７４％）。MS-ESI:  $[M+H]^+$  211.9。

# 【１００３】

（実施例３２５ｅ）

５－ブロモ－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン３２５ｅ及び５－ブロモ－２，３－ジメチル－２Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン３２６ａ

３２５ｄ（３．０ｇ、１４．２mmol）、 $CH_3I$ （２．４０ｇ、１７．０mmol）及び $K_2CO_3$ （２．９ｇ、２１．３mmol）のアセトニトリル（６０mL）中混合物を、３０℃で１時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を８：１石油エーテル／酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３２５ｅ（９２０mg、２９．０％）を白色固体として得、２：１石油エーテル／酢酸エチルで溶離して、３２６ａ（３９０mg、１２．０％）を灰色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  226.1。

# 【１００４】

（実施例３２５ｆ）

５－ブロモ－３－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－５－イルアミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン３２５ｆ

密封管に、３２５ｅ（２０２mg、１．０mmol）、３２５ａ（３３７．５mg、１．５mmol）、 $Pd_2(dba)_3$ （９１．７mg、０．１０mmol）、BINAP（１２４．６mg、０．２０mmol）、炭酸セシウム（６５０mg、２．０mmol）及び１，４－ジオキササン（１０mL）を仕込んだ。吸引／窒素フラッシュを３回繰り返した後、密封管を１００℃で２時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を石油エーテル／酢酸エチル（５：１～２：１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３２５ｆ（１４０mg、４０％）を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  348.2。

# 【１００５】

（実施例３２５ｇ）

{４－〔５－（{１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－５－イルアミノ）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル}－２－{

4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-3-イル} メチルアセテート 325 g

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、325 f (120 mg、0.35 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (417 mg、1.05 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg、0.035 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148.0 mg、0.70 mmol)、酢酸ナトリウム (57.4 mg、0.70 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (15 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を1時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、325 gを黄色固体として得た (70 mg、33%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 620.8。

#### 【1006】

(実施例325)

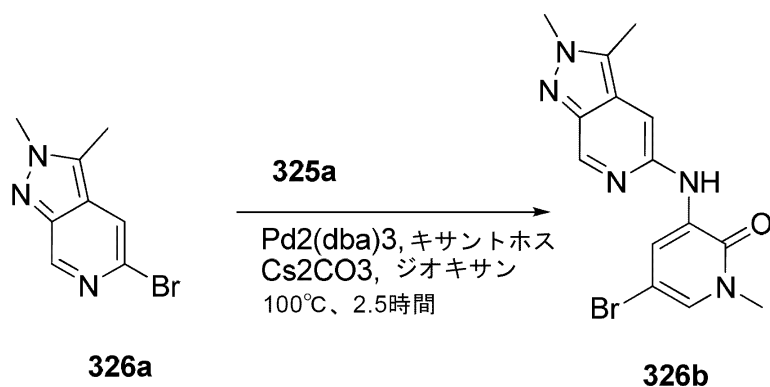
3-[4-[5-[(1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 325

325 g (60 mg、0.10 mmol) 及び水酸化リチウム (60 mg、2.5 mmol) のi-プロパノール/THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、35℃で30分間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加え、得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して、325を黄色固体として得た (20 mg、31%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 578.8. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.06-5.05 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.44-2.43 (m, 重複, 5H), 1.22 (s, 6H)。

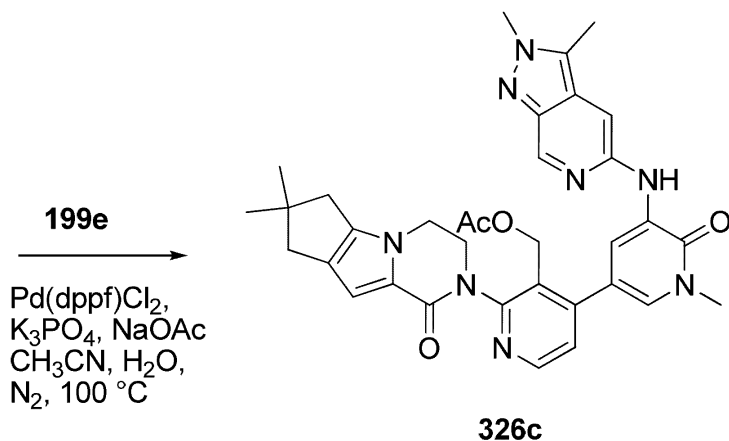
#### 【1007】

(実施例326b)

5-ブromo-3-(2, 3-ジメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン 326b



10



20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、実施例325からの5-ブロモ-2,3-ジメチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン326a(452 mg、2.0 mmol)、3-アミノ-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2-オン325a(400 mg、2.0 mmol)、炭酸セシウム(1.3 g、4.0 mmol)及び1,4-ジオキサン(10 mL)を仕込んだ。窒素を懸濁液に5分間吹き込んだ後、BINAP(124 mg、0.2 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(140 mg、0.2 mmol)を加えた。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、2.5時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(3×10 mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル/酢酸エチル(2/1~100%酢酸エチル)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、326b(160 mg、23%)を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348.3

30

#### 【1008】

(実施例326c)

{4-[5-(2,3-ジメチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル}メチルアセテート326c

40

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、326b(160 mg、0.46 mmol)、{3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(300 mg、0.69 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(195 mg、0.92 mmol)、酢酸ナトリウム(75 mg、0.92 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(42 mg、0.046 mmol)、アセトニトリル(10 mL)及び水(6滴)を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、N<sub>2</sub>保護下100°Cで1.

50



5時間加熱した。LCMS分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン（50 mL）及び水（50 mL）で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物を60：1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、326c（130 mg、45%）を黒色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 621.3

# 【1009】

（実施例326）

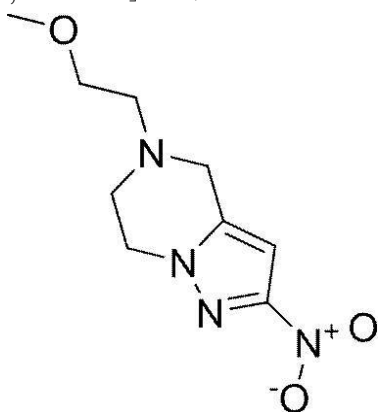
3-[4-[5-[(2,3-ジメチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン326

326c（130 mg、0.21 mmol）のTHF／i-プロパノール／水（4／2／1 mL）中溶液に、水酸化リチウム（50 mg、2.0 mmol）を室温で加えた。反応物を3時間攪拌した後、LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで混合物を水（30 mL）中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物固体を逆相分取HPLC（A：1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>／水、B：アセトニトリル）により精製して、326（60 mg、50%）を白色固体として得た。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 579.3. <sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.86（s, 1H）, 8.48（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 8.06（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.47（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.41（s, 1H）, 7.38（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 6.57（s, 1H）, 5.13（t, J = 5.0 Hz, 1H）, 4.50-4.46（m, 2H）, 4.24-4.19（m, 3H）, 4.09（s, 3H）, 3.86-3.85（m, 1H）, 3.62（s, 3H）, 2.62-2.53（m, 重複, 5H）, 2.43（s, 2H）, 1.22（s, 6H）

# 【1010】

（実施例327a）

5-(2-メトキシエチル)-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン327a

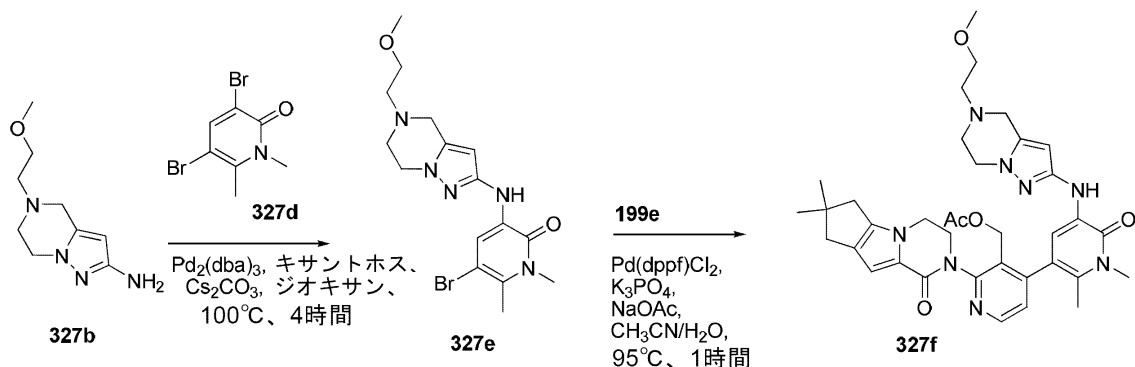


2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン（190 mg、1.13 mmol）209aのアセトニトリル（10 mL）中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（311.9 mg、2.26 mmol）及び1-ブロモ-2-メトキシエタン（188.3 mg、1.36 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下80℃で17時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、327aを白色固体として得（230 mg、90%）、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI：[M+H]<sup>+</sup> 227.0

# 【1011】

(実施例 3 2 7 b)

5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミン 3 2 7 b



10

3 2 7 a (2 8 6 m g、1. 2 6 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中溶液に、P d / C (2 8. 6 m g) を加えた。系を排気し、次いで H<sub>2</sub> で再充填した。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、3 2 7 b を黄色固体として得 (2 4 0 m g、9 7 %)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。M S - E S I : [M+H]<sup>+</sup> 1 9 7. 0

【1 0 1 2】

20

(実施例 3 2 7 c)

3, 5-ジブロモ-6-メチルピリジン-2 (1 H) -オン 3 2 7 c

6-メチル-ピリジン-2-オール (1 0. 9 g、0. 1 0 m o l) を無水ジクロロメタン (3 0 0 m L) に懸濁し、周囲温度で攪拌した。氷/水冷却浴で冷却しながら、N-ブロモスクシンイミド (N B S) (1 1. 4 g、0. 2 0 m o l) を、5 分間隔で少しずつゆっくり加えた。懸濁液を還流状態で 2 時間攪拌した。その後、懸濁液を濾過した。濾過ケーキをメタノールで十分に洗浄し、真空乾固して、3 2 7 c を白色固体として得た (2 2. 7 g、8 5 %)。M S - E S I : [M+H]<sup>+</sup> 2 6 6。

【1 0 1 3】

(実施例 3 2 7 d)

30

3, 5-ジブロモ-1, 6-ジメチルピリジン-2 (1 H) -オン 3 2 7 d

磁気攪拌機を装着した 1 0 0 m L の一口丸底フラスコに、D M F (5 0 m L)、3 2 7 c (1 0. 0 g、3 7. 5 m m o l)、C H<sub>3</sub> I (5. 3 g、3 7. 5 m m o l) 及び K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (7. 8 g、5 6. 2 m m o l) を仕込んだ。混合物を室温で 5 時間攪拌した。水 (1 0 0 m L) を加え、得られた白色固体を採取して、3 2 7 d (8. 2 g、7 8 %) を白色固体として得た。M S - E S I : [M+H]<sup>+</sup> 2 8 0。

【1 0 1 4】

(実施例 3 2 7 e)

5-ブロモ-3-(5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ)-1, 6-ジメチルピリジン-2 (1 H) -オン 3 2 7 e

40

還流冷却器を装着した 1 0 0 m L の丸底フラスコに、3 2 7 b (3 9 2 m g、2. 0 m m o l)、3 2 7 d (5 6 2 m g、2. 0 m m o l)、炭酸セシウム (1. 3 0 g、4. 0 m m o l) 及び 1, 4-ジオキサン (2 0 m L) を仕込んだ。窒素を懸濁液に 1 0 分間吹き込んだ後、キサントホス (1 1 5 m g、0. 2 0 m m o l) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (9 2 m g、0. 1 0 m m o l) を加えた。系を吸引/窒素フラッシュの 3 回繰り返しに供し、5 時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン (2 × 1 5 m L) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (8 0 : 1 ~ 3 0 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 2 7 e (4 9 0 m g、6 2 %) 50

を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 396.2$

【1015】

(実施例327f)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} -4- (5- { [5- (2-メトキシエチル) -4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] アミノ} -1, 2-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート327f

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した25mLの一口丸底フラスコに、327e (158mg、0.40mmol)、{3- [(アセチルオキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2</sup>, 6] ドデカ-2 (6), 7-ジェン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e (159mg、0.40mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170mg、0.80mmol)、酢酸ナトリウム (66mg、0.80mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (15mg、0.020mmol) 及びアセトニトリル/水 (7/0.5mL) を仕込んだ。吸引/N<sub>2</sub> フラッシュを3回繰り返した後、混合物を95℃で1時間加熱した。LCMS分析は、所望の生成物に完全に転化していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (50mL) 及び水 (30mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残留物をジクロロメタン/メタノール (80:1~30:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、327f (120mg、45%) を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+ 668.8$

【1016】

(実施例327)

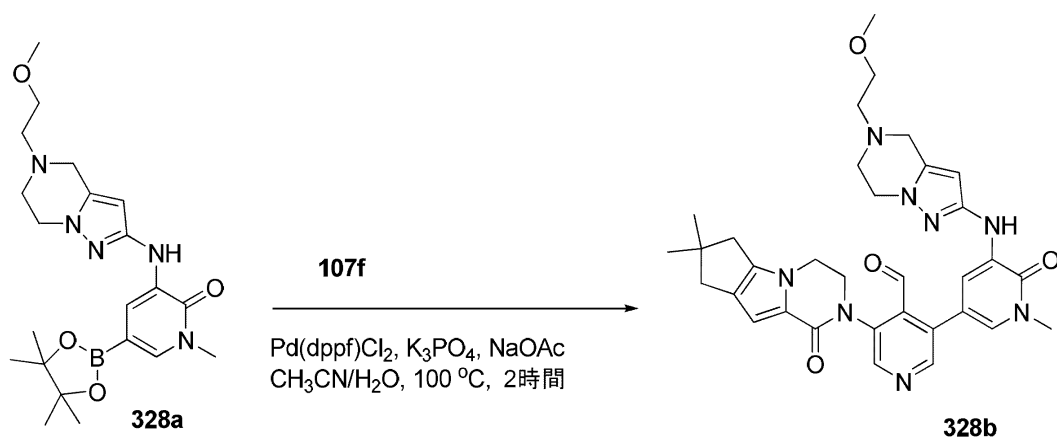
3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- [ [5- (2-メトキシエチル) -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル] アミノ] -1, 2-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン327

327f (120mg、0.18mmol) のTHF/i-プロパノール/水 (6/4/3mL) 中溶液に、水酸化リチウム (22mg、0.90mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水 (15mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、圧力下に濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、327を白色固体として得た (55mg、49%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 626.9$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.61 (bs, 1H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.26-4.16 (m, 3H), 4.03-3.97 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 5H, 重複), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.98 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

【1017】

(実施例328a)

3- (5- (2-メトキシエチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イルアミノ) -1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン328a



10

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、5-ブロモ-3-(5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 296f (330 mg、0.86 mmol)、Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (329 mg、1.30 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40 mg、0.043 mmol)、X-phos (41 mg、0.086 mmol)、酢酸カリウム (169 mg、1.726 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を仕込んだ。吸引/N<sub>2</sub>フラッシュを3回繰り返した後、混合物を70 °Cで2時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテルで洗浄して、328aを暗色油状物として得 (240 mg、80%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 348.3

20

## 【1018】

(実施例 328b)

3-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-5-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-4-カルバルデヒド 328b

30

磁気攪拌機を装着した密封管に、3-ブロモ-5-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-ピリジン-4-カルバルデヒド 107f (100 mg、0.26 mmol)、328a (110 mg、0.26 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg、0.026 mmol)、酢酸ナトリウム (50 mg、0.50 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg、0.50 mmol) 及びアセトニトリル/水 (5 mL/1 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100 °Cで2時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を10:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、328b (50 mg、32%) を茶褐色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 611.3。

40

## 【1019】

(実施例 328)

3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-[5-[5-(2-メトキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-4-オン 328

328b (50 mg、0.08 mmol) 及び NaBH<sub>4</sub> (8.0 mg、0.20 mmol) のメタノール (4 mL) 中混合物を、25 °Cで0.5時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン (2×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により

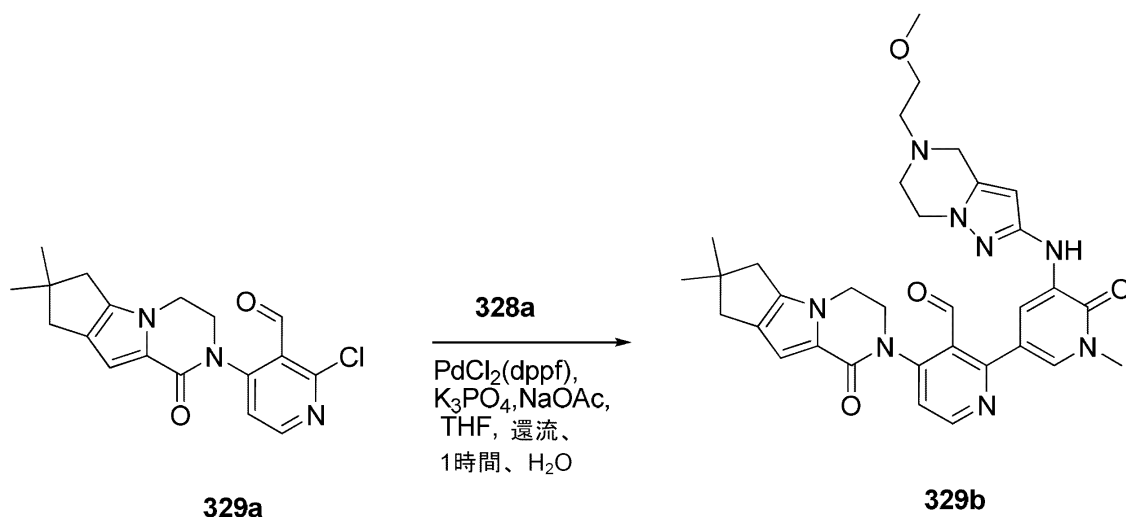
50

精製して、328 (13 mg、25%) を淡黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  613.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).

# 【1020】

(実施例329a)

2-クロロ-4-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド329a



還流冷却器を装着した100 mLの丸底フラスコに、4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-9-オン107e (612 mg、3.0 mmol)、4-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド (2.0 g、9.0 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (275 mg、0.30 mmol)、キサントホス (347 mg、0.60 mmol)、炭酸セシウム (1.95 g、6.0 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (30 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を97°Cで終夜加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を1:2酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、329aを黄色固体として得た (660 mg、65%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  344.1。

# 【1021】

(実施例329b)

4-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}-2-(5-{[5-(2-メトキシエチル)-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド329b

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、329a (100 mg、0.30 mmol)、3-(5-(2-メトキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン328a (257 mg、0.60 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$

(25 mg、0.030 mmol)、 $K_3PO_4$  (127 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (49 mg、0.60 mmol)、水 (0.50 mL) 及び THF (10 mL) を仕込んだ。吸引／窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を1時間加熱還流した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン／メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、329bを茶褐色固体として得た (60 mg、34%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  611.3。

### 【1022】

(実施例329)

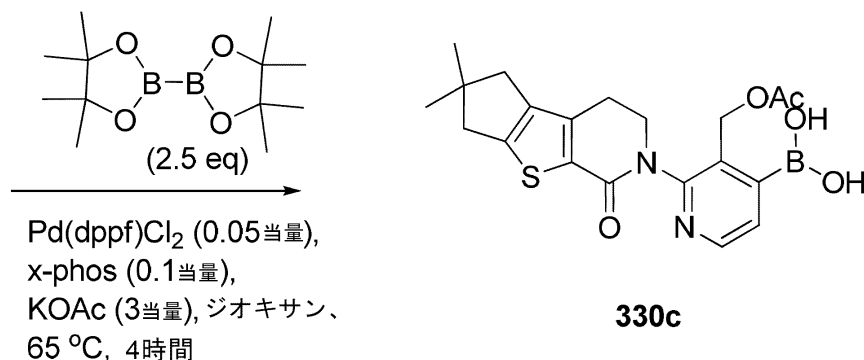
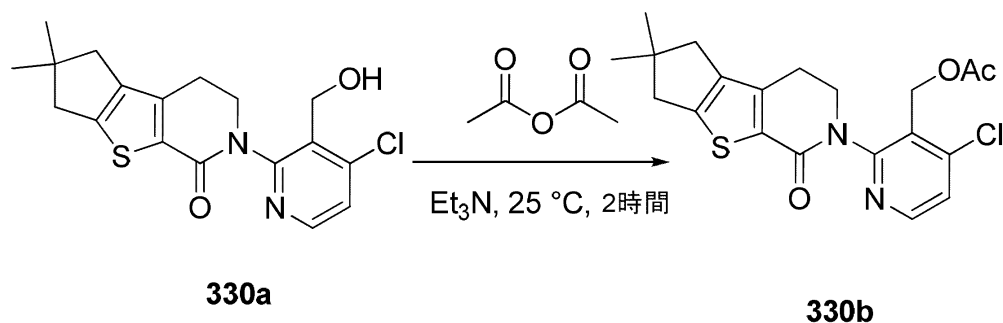
3-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[5-[5-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-4-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 329

329b (50 mg、0.080 mmol) 及び  $NaBH_4$  (9.1 mg、0.24 mmol) のメタノール (5 mL) 中混合物を、室温で10分間攪拌した。混合物を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、329 (15 mg、30%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  613.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)。

### 【1023】

(実施例330a)

10-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-9-オン 330a



4-クロロ-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ

10

20

30

40

50

[6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカー-1 (8), 2 (6) - ジエン-10-イル} ピリジン-3-カルバルデヒド 109a (1. 2 g、3. 3 mmol)、NaBH<sub>4</sub> (228 mg、6. 0 mmol) 及びメタノール (10 mL) の混合物を、0℃で0. 5時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (2×15 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮して、330aを淡黄色固体として得た (1. 0 g、84%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 362. 9

#### 【1024】

(実施例 330b)

(4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカー-1 (8), 2 (6) - ジエン-10-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 330b

330a (1. 0 g、2. 76 mmol)、トリエチルアミン (610 mg、6. 0 mmol) 及び無水酢酸 (5 mL) の混合物を、25℃で2時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) でpHを約8に調節した。混合物をジクロロメタン (2×15 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を1:1酢酸エチル/石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、330bを淡黄色固体として得た (1. 0 g、90%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 405. 2

#### 【1025】

(実施例 330c)

(2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカー-1 (8), 2 (6) - ジエン-10-イル} -4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 330c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、330b (1. 0 g、2. 47 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1. 87 g、7. 40 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (100 mg、0. 13 mmol)、X-phos (125 mg、0. 25 mmol)、酢酸カリウム (500 mg、5. 0 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (10 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を65℃で4時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させて、330c (1. 0 g、98%) を茶褐色油状物として得、更には精製せずに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 415. 2。

#### 【1026】

(実施例 330d)

(3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール 330d

3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (4. 71 g、30 mmol)、BH<sub>3</sub>/THF (75 mL、1 mol/L、75 mmol) の混合物を、60℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、4M HCl (19 mL、75 mmol) を加えた。これを70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルとブライン (100:100 mL) との間で分配した。水相を酢酸エチル (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に蒸発させた。残留物を石油エーテル/酢酸エチル (5:1~1:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、330d (3. 5 g、79%) を白色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 144. 2

#### 【1027】

(実施例 330e)

1-(5-(ヒドロキシメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 330e

密封管に、330d (2.145 g、15 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (978 mg、3.0 mmol) 及び 2, 2-ジメチルオキシラン (15 mL) を仕込んだ。混合物を 70 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル (5 : 1 ~ 1 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、330e (1.2 g、38%) を白色固体として得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 216.2$

# 【1028】

(実施例 330f)

6, 6-ジメチル-2-ニトロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン 330f

10

330e (1.1 g、5.1 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液、246 mg、6.14 mmol) を 0 °C で加えた。得られた懸濁液を 30 分間攪拌し、続いて p-トルエンスルホニルクロリド (1169 mg、6.14 mmol) を加えた。混合物を 60 °C で終夜攪拌した。室温に冷却した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧下に蒸発させた。残留物を石油エーテル／酢酸エチル濃度勾配 (9 : 1 ~ 2 : 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、330f (228 mg、22%) を得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 198.3$

# 【1029】

(実施例 330g)

20

6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-アミン 330g

50 mL の一口丸底フラスコを窒素でパージし、330f (0.21 g、1.25 mmol)、炭素担持 10% パラジウム (50% 含水、125 mg) 及びメタノール (10 mL) を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で 2 時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、330g (167 mg、93%) を得た。MS-E SI :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 168.1$

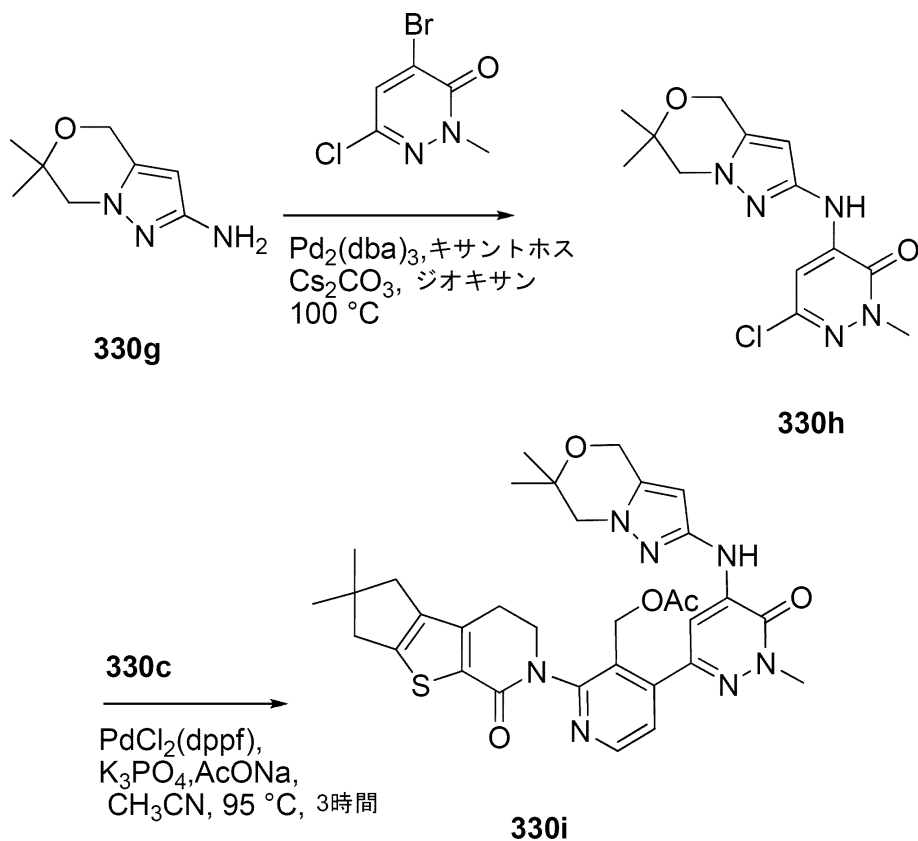
# 【1030】

(実施例 330h)

30

6-クロロ-4- (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イルアミノ) -2-メチルピリダジン-3 (2H) -オン 330h





10

20

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの一口丸底フラスコに、330g (250mg、1.5mmol)、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (669mg、3.0mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137mg、0.15mmol)、キサントホス (173mg、0.30mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978mg、3.0mmol) 及び1,4-ジオキサン (20mL) を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで洗浄して、330hを黄色固体として得た (209mg、45%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 310.1。

30

## 【1031】

(実施例330i)

{4-[5-({6,6-ジメチル-4H,6H,7H-ピラゾロ[3,2-c][1,4]オキサジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル}メチルアセテート330i

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100mLの一口丸底フラスコに、330h (133mg、0.43mmol)、330c (178mg、0.43mmol)、酢酸ナトリウム (71mg、0.86mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (182mg、0.86mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35mg、0.043mmol)、アセトニトリル (15mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に20分間吹き込んだ後、反応混合物を95℃で3時間加熱した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、330iを黄色固体として得た (69mg、25%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 644.3。

40

## 【1032】

(実施例330)

3-[4-[5-[(6,6-ジメチル-4,7-ジヒドロピラゾロ[5,1-c][1

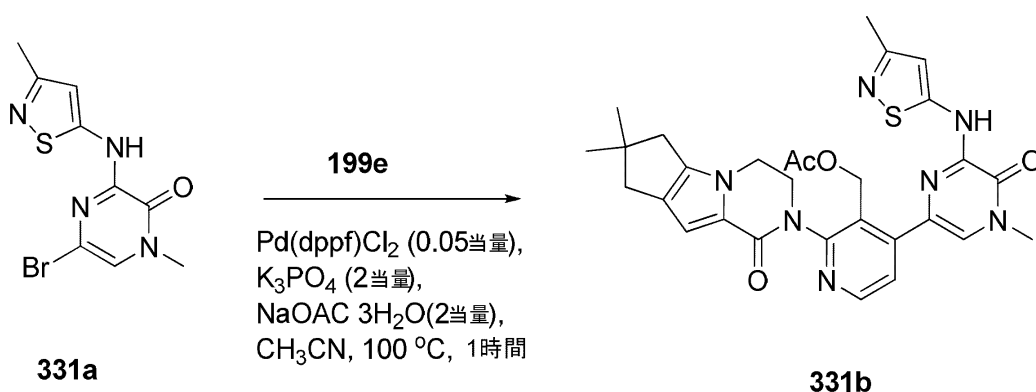
50

， 4] オキサジン-2-イル) アミノ] -1-メチル-6-オキソ-ピリダジン-3-イル] -3- (ヒドロキシメチル) -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] チエノ [1, 3-c] ピリジン-4-オン 330 330 i (69 mg, 0.11 mmol) 及び水酸化リチウム (10 mg, 0.42 mmol) の i-プロパノール/THF (1:1, 3.5 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水 (10 mL) で希釈した。これを酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC で精製して、330 (30 mg, 47%) を得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  602.5.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

## 【1033】

(実施例 331a)

5-ブromo-1-メチル-3- (3-メチルイソチアゾール-5-イルアミノ) ピラジン-2 (1H)-オン 331a



磁気攪拌機を装着した密封管に、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (170 mg, 1.5 mmol)、3, 5-ジブromo-1-メチルピラジン-2 (1H)-オン (400 mg, 1.5 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (84 mg, 0.375 mmol)、BINAP (116 mg, 0.188 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 mg, 4.5 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (4 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を密封管中120 °Cで18時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン/メタノール (100:1~25:1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、331a (220 mg, 50%) を黄色固体として得た。MS-ESI:  $[M+H]^+$  301.0.

## 【1034】

(実施例 331b)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- {4-メチル-6- [ (3-メチル-1, 2-チアゾール-5-イル) アミノ] -5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル} ピリジン-3-イル) メチルアセテート 331b

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、331a (150 mg, 0.50 mmol)、{3- [ (アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸 199e (400 mg, 1.0 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0.025 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 mg, 1.0 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (136 mg, 1.0 mmol)、アセトニトリル (10 mL) 及び水 (0.5 mL) を仕込んだ。系を排気し、N<sub>2</sub> で再充填した。反応混合物を100 °Cで1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減

圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン／メタノール（１００／１～２５／１）で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３３１ｂ（２００ｍｇ、７０％）を黄色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  ５７４．２。

# 【１０３５】

（実施例３３１）

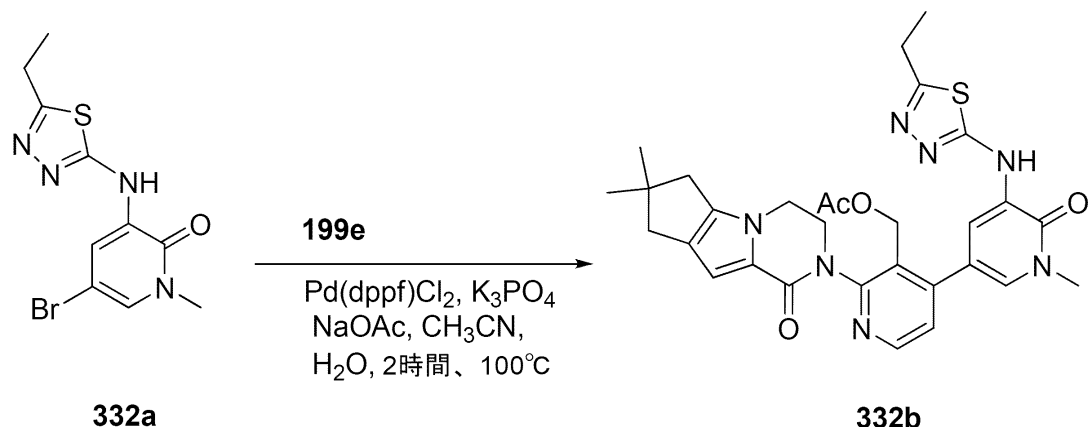
３－〔３－（ヒドロキシメチル）－４－〔４－メチル－６－〔（３－メチルイソチアゾール－５－イル）アミノ〕－５－オキソ－ピラジン－２－イル〕－２－ピリジル〕－７，７－ジメチル－１，２，６，８－テトラヒドロシクロペンタ〔３，４〕ピロロ〔３，５－ｂ〕ピラジン－４－オン３３１

３３１ｂ（１２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及び水酸化リチウム一水和物（８８ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）のTHF／ｉ－プロパノール（４：２、６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中混合物を、３０℃で１時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、水（１０ｍＬ）で希釈した。次いでこれを酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、３３１（５０ｍｇ、４５％）を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  ５３２．２．<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

# 【１０３６】

（実施例３３２ａ）

５－ブロモ－３－（５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イルアミノ）－１－メチルピリジン－２（１H）－オン３３２ａ



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した１００ｍＬの一口丸底フラスコに、５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（５００ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、３，５－ジブロモ－１－メチルピリジン－２（１H）－オン（１．５５ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（３５７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、キサントホス（４５１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（２．５ｇ、７．６７ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）を仕込んだ。系を吸引／窒素フラッシュの３回繰り返しの供し、１００℃で２時間加熱した。混合物を９０℃に冷却し、濾過した。濾液を氷水浴中で冷却し、次いで再度濾過して、３３２ａ（５７４ｍｇ、４７％）を白色固体として得た。MS-E SI:  $[M+H]^+$  ３１５．１

# 【１０３７】

（実施例３３２ｂ）

（２－〔４，４－ジメチル－９－オキソ－１，１０－ジアザトリシクロ〔６．４．０．０<sup>２，６</sup>〕ドデカ－２（６），７－ジエン－１０－イル〕－４－〔５－〔（５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アミノ〕－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル〕ピリジン－３－イル）メチルアセテート３３２ｂ

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、332a (200mg、0.63mmol)、{3-[ (アセトキシ)メチル]-2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e (754mg、1.89mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (51mg、0.063mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267mg、1.26mmol)、CH<sub>3</sub>COONa (103mg、1.26mmol)、アセトニトリル (15mL) 及び水 (0.5mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に20分間吹き込んだ後、これを窒素雰囲気下100℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を50:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、332bを茶褐色固体として得た (178mg、48%)。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 588.2

10

### 【1038】

(実施例332)

3-[4-[5-[ (5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン332

332b (158mg、0.27mmol) 及び水酸化リチウム (19mg、0.81mmol) のi-プロパノール/THF/水 (9mL/6mL/6mL) 中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物をジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、332を白色固体として得た (80mg、54%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 546.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.20 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.92 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.27-1.22 (m, 重複, 9H).

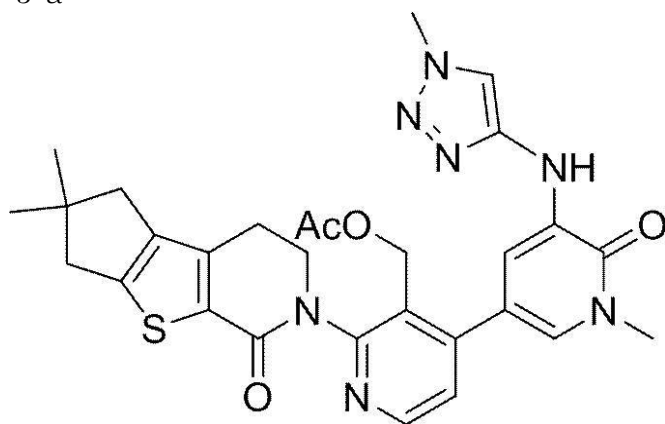
20

### 【1039】

(実施例333a)

(2-{4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6)-ジエン-10-イル}-4-{1-メチル-5-[ (1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) アミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート333a

30



40

### 333a

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50mLの丸底フラスコに、(2-{4,4-ジ

50

メチル-9-オキソ-7-チア-10-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0<sup>2, 6</sup>] ドデカ-1 (8), 2 (6)-ジェン-10-イル}-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 330c (180mg, 0.37mmol)、5-ブロモ-1-メチル-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルアミノ) ピリジン-2 (1H)-オン 292c (125mg, 0.43mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20mg, 0.025mmol)、酢酸カリウム (80mg, 0.80mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165mg, 0.80mmol) 及びアセトニトリル/水 (10mL/1mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で1時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、333a (150mg, 71%) を茶褐色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 574.1

10

## 【1040】

(実施例333)

3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[1-メチル-5-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)アミノ]-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] チエノ [1, 3-c] ピリジン-4-オン 333

333a (150mg, 0.26mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (84mg, 2.0mmol) のTHF (5mL)、i-プロパノール (5mL) 及び水 (1.5mL) 中混合物を、40℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、水 (10mL) で希釈した。次いでこれをジクロロメタン (2×10mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、333 (52mg, 38%) を淡黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 532.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48-8.47 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 4.97-4.95 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

20

## 【1041】

(実施例334)

3-[4-[5-[(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 334

30

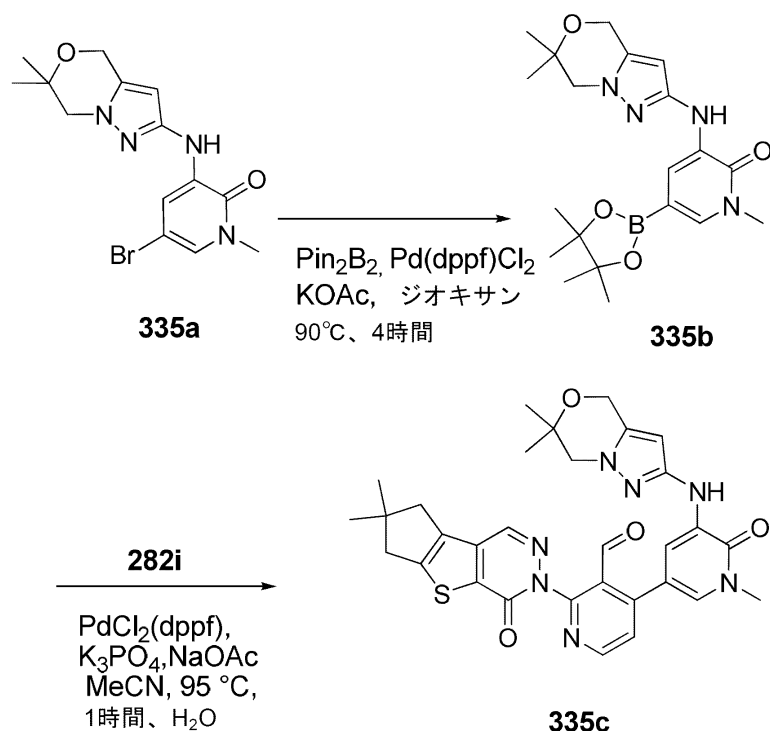
実施例273の手順に従い、5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミンを2-アミノピリジンの代わりに用いて、334 (8.7mg, 収率22%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (dt, J = 12.3, 5.2 Hz, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 3H), 1.23 (s, 6H). ES-MS m/z 531.3 [M+1].

40

## 【1042】

(実施例335a)

5-ブロモ-3-(6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン 335a



10

20

還流冷却器を装着した100mLの丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(10mL)、6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミノ-3,5-ジブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(320mg、1.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(91mg、0.10mmol)、キサントホス(116mg、0.20mmol)及び炭酸セシウム(652mg、2.0mmol)を仕込んだ。吸引/アルゴンフラッシュを3回繰り返した後、混合物を100℃で3時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を100:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、335a(210mg、60%)を黄色固体として得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 352.9

30

## 【1043】

(実施例335b)

3-(6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルアミノ)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン335b

335a(160mg、0.45mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(572g、2.25mmol)のジオキサン(20mL)中混合物に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(36.8mg、0.045mmol)及び酢酸カリウム(88.2mg、0.90mmol)を加えた。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を窒素雰囲気下90℃で4時間攪拌した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させて335bを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 401.3。

40

## 【1044】

(実施例335c)

4-[5-(6,6-ジメチル-4H,6H,7H-ピラゾロ[3,2-c][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10,11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8),2(6),11-トリエン-10-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド335c

50

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、335b (240 mg、0.60 mmol)、4-クロロ-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-7-チア-10, 11-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-1(8), 2(6), 11-トリエン-10-イル}ピリジン-3-カルバルデヒド282i (107.7 mg、0.30 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24.5 mg、0.030 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127.2 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (49.2 mg、0.60 mmol)、水 (0.5 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を95℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を30:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、335cを茶褐色固体として得た (60 mg、22%、2ステップ)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598.2。

10

## 【1045】

(実施例335)

3-[4-[5-[ (6, 6-ジメチル-4, 7-ジヒドロピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イル) アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7, 7-ジメチル-6, 8-ジヒドロシクロペンタ[3, 4]チエノ[1, 3-d]ピリダジン-4-オン335

335c (50 mg、0.080 mmol) 及びNaBH<sub>4</sub> (9.1 mg、0.24 mmol) のメタノール (5 mL) 中混合物を、室温で10分間攪拌した。混合物を水 (10 mL) でクエンチし、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取HPLCにより精製して、335 (15 mg、30%) を黄色固体として得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 600.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.92-2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

20

## 【1046】

(実施例336a)

5-(メトキシメチル)-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール336a

30

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、5-(ブロモメチル)-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール (8.8 g、40 mmol)、ナトリウムメトキシド (4.3 g、80 mmol) 及びメタノール (50 mL) を仕込んだ。反応混合物を2時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) との間に分配した。水層を分離し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、336aを黄色油状物として得た (6.1 g、90%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 172。

## 【1047】

(実施例336b)

40

5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン336b

磁気攪拌機を装着した250 mLの一口丸底フラスコに、336a (4.0 g、23 mmol)、Pd/C (1.0 g) 及びエタノール (100 mL) を仕込んだ。混合物を室温で15時間水素化した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、336bを黄色油状物として得 (3.3 g、99%)、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 142。

## 【1048】

(実施例336c)

5-ブロモ-3-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン336c

50



10

実施例 335 a における手順に従い、335 b (1.7 g、12 mmol) 及び 3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (3.2 g、12 mmol) を出発物として、336 c を黄色固体として得た (2.8 g、71%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  327.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).

## 【1049】

(実施例 336 d)

3-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1H)-オン 336 d

20

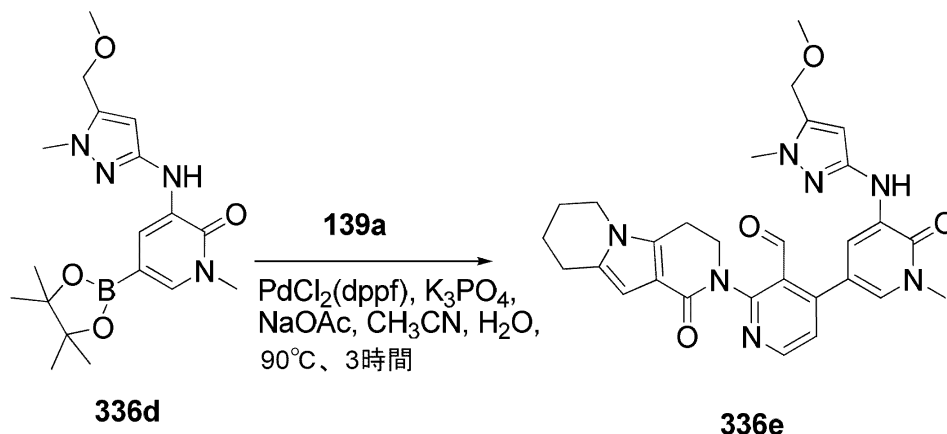
磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、336 c (600 mg、1.83 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1.39 g、5.49 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (183 mg、0.20 mmol)、X-phos (190 mg、0.40 mmol)、酢酸カリウム (392 mg、4.0 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (30 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 85 °C で 3 時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、粗製の 336 d を黒色油状物として得 (400 mg、75%)、これを精製せずに次のステップに使用した。MS-ESI:  $[M+H]^+$  293.1

30

## 【1050】

(実施例 336 e)

4-(5-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-オキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-2 (1H)-イル)ニコチンアルデヒド 336 e



40

還流冷却器を装着した 50 mL の丸底フラスコに、336 d (368 mg、0.98 mmol) を仕込んだ。

50



mol)、4-クロロ-2-(1-オキソ-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-2(1H)-イル)ニコチンアルデヒド139a(270mg、0.82mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(60mg、0.082mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(348mg、1.64mmol)、酢酸ナトリウム(135mg、1.65mmol)、アセトニトリル(15mL)及び水(0.5mL)を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、95℃で3時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を20:1酢酸エチル/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、336e(100mg、22%)を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542.2

【1051】

10

(実施例336)

2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-[5-[[5-(メトキシメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-イル]アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-2-ピリジル]-3,4,6,7,8,9-ヘキサヒドロピリド[3,4-b]インドリジン-1-オン336

336e(100mg、0.18mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、NaBH<sub>4</sub>(41mg、1.08mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、LCMSは、出発物が消失していたことを示した。反応物を1.0M HCl溶液(10mL)でクエンチし、ほとんどのメタノールが蒸留されるまで、減圧下に蒸発させた。残留物をジクロロメタン(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に蒸発させた。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、336を白色固体として得た(41mg、41%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 544.2. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.95(s, 1H), 4.99-4.96(m, 1H), 4.67-4.64(m, 1H), 4.42-4.41(m, 3H), 4.36-4.26(m, 1H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.88-3.82(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.06-2.91(m, 2H), 2.87-2.79(m, 2H), 2.08-2.01(m, 2H), 1.91-1.86(m, 2H).

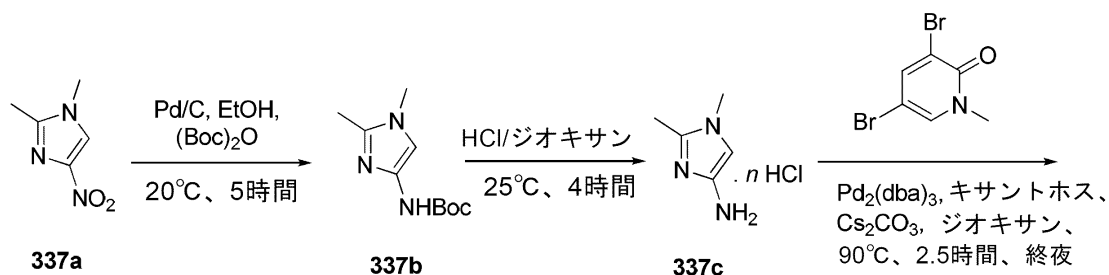
20

【1052】

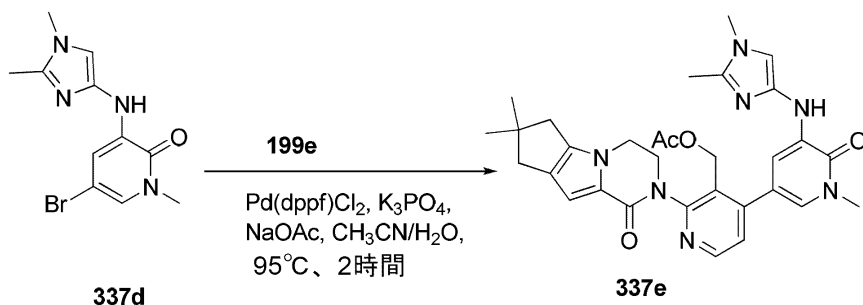
(実施例337a)

1,2-ジメチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール337a

30



40



2-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール(10.0g、78.7mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(21.7g、160mmol)のDMF(80mL)中混合物に、室温で攪

50

拌しながら  $\text{CH}_3\text{I}$  (13.4 g、94 mmol) を滴下添加した。混合物を2時間攪拌した。次いで水(200 mL)を混合物に加えた。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空乾固して、337aを白色固体として得た(5.0 g、45%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 142.1$ 。

# 【1053】

(実施例337b)

tert-ブチル1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルカルバメート337b

100 mLの一口丸底フラスコを窒素でパージし、337a(2.0 g、14.1 mmol)、炭素担持10%パラジウム(50%含水、400 mg)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (9.22 g、43.3 mmol)、トリエチルアミン(2.85 g、28.2 mmol)及びエタノール(20 mL)を仕込んだ。混合物を排気し、水素ガスを仕込み、室温で5時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を40:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、337b(1.2 g、40%)を茶褐色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 212.1$

# 【1054】

(実施例337c)

1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩337c

337b(1.2 g、5.68 mmol)のジクロロメタン(5.0 mL)中溶液に、ジオキサン中3M  $\text{HCl}$ (5.0 mL)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチルにより洗浄して、337c(450 mg、55%)を淡黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 112.2$

# 【1055】

(実施例337d)

5-ブロモ-3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン337d

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した100 mLの一口丸底フラスコに、337c(400 mg、3.60 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(960 mg、3.60 mmol)、キサントホス(240 mg、0.40 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(360 mg、0.40 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4.69 g、14.4 mmol)及び1, 4-ジオキサン(20 mL)を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を90°Cで2.5時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタン/メタノール(30:1~20:1)で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、337dを淡黄色固体として得た(350 mg、33%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 297.1$ 。

# 【1056】

(実施例337e)

(4-{5-[ (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ ] -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル)メチルアセテート337e

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した50 mLの一口丸底フラスコに、337d(20 mg、0.67 mmol)、{3-[ (アセトキシ) メチル ] -2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸199e(270 mg、0.67 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ (42 mg、0.050 mmol)、酢酸ナト

リウム (82 mg、1.0 mmol)、 $K_3PO_4$  三水和物 (266 mg、1.0 mmol)、水 (6 滴) 及びアセトニトリル (6 mL) を仕込んだ。吸引/窒素フラッシュを 3 回繰り返した後、混合物を 95 °C で 2 時間加熱した。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を 25 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、337e (200 mg、50%) を茶褐色固体として得た。LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  570.3

# 【1057】

(実施例 337)

3-[4-[5-[(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル]-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-7,7-ジメチル-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-4-オン 337

10

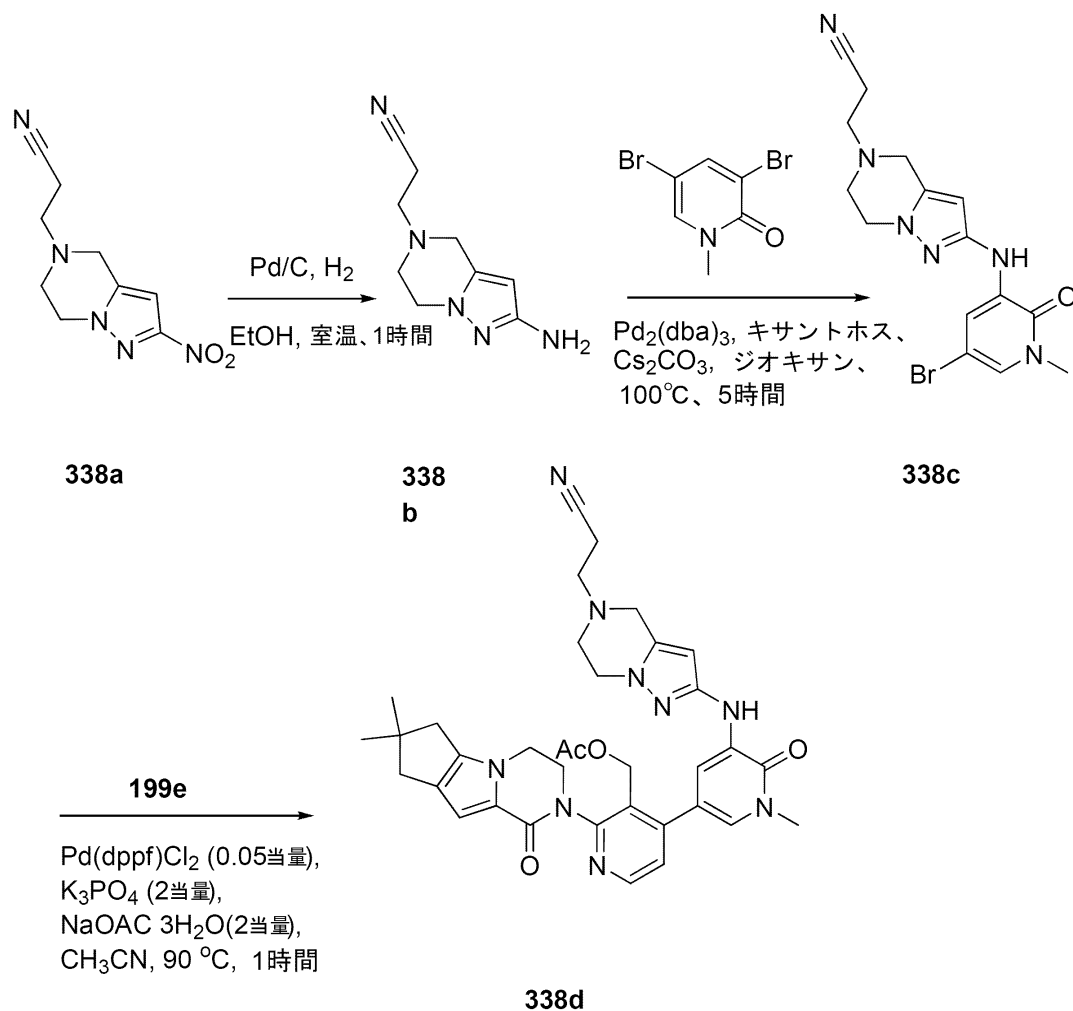
337e (100 mg、0.19 mmol) 及び水酸化リチウム (34 mg、1.4 mmol) の *i*-プロパノール/THF (1:1、4 mL) 及び水 (1 mL) 中混合物を、40 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、残留物を水 (10 mL) で希釈した。次いでこれを酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を減圧下に濃縮し、残留物を逆相分取 HPLC により精製して、337 (35 mg、40%) を白色固体として得た。LCMS-ESI:  $[M+H]^+$  528.3.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

20

# 【1058】

(実施例 338a)

3-(2-ニトロ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)プロパンニトリル 338a



実施例 296 d の手順に従い、1-(2-ブロモエチル)-5-(クロロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾール 296 d (268 mg、1.00 mmol) 及び 3-アミノプロパンニトリル (210 mg、3.00 mmol) を出発物として、338a を白色固体として得た (180 mg、81%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 222.1$

【1059】

(実施例 338 b)

3-(2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)プロパンニトリル 338 b

実施例 296 e の手順に従い、338a (180 mg、0.81 mmol) を出発物として、338b を黄色固体として得た (120 mg、77%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 192.2$

【1060】

(実施例 338 c)

3-(2-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-イル)プロパンニトリル 338 c

実施例 309 c の手順に従い、338b (120 mg、0.63 mmol) 及び 3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (169 mg、0.63 mmol) を出発物として、338c を黄色固体として得た (150 mg、63%)。MS-E SI:  $[M+H]^+ 377.2$

【1061】

10

20

30

40

50

(実施例 338d)

[4-(5-{[5-(2-シアノエチル)-4H, 5H, 6H, 7H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]アミノ}-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-3-イル]メチルアセテート 338d

実施例 309d の手順に従い、338c (150mg、0.45mmol) 及び {3-[(アセトキシ)メチル]-2-{4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]ドデカ-2(6), 7-ジエン-10-イル}ピリジン-4-イル}ボロン酸 199e (358mg、0.90mmol) を出発物として、338d を黄色固体として得た (150mg、52%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650.3

10

【1062】

(実施例 338)

3-[2-[5-[2-(7, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ[3, 4]ピロロ[3, 5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アミノ]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-5-イル]プロパンニトリル 338

実施例 309 の手順に従い、338e (150mg、0.23mmol) を出発物として、338 を白色固体として得た (55mg、40%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 608.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.05 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

20

【1063】

(実施例 339a)

tert-ブチル 4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 339a

30

5-ブロモ-2-ニトロピリジン (30.0g、148mmol) の DMSO (1L) 中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40.0g、296mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (28.0g、148mmol) を加えた。混合物を 65℃で終夜攪拌した。冷却後、これを水 (2L) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を採取し、真空乾固した。次いでこれを 20:1 石油エーテル/酢酸エチルで、次いでジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、339a を黄色固体として得た (17.0g、37%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 309.

【1064】

(実施例 339b)

40

tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 339b

500mL の丸底フラスコを窒素でパージし、339a (3.1g、10mmol)、炭素担持 10%パラジウム (50%含水、1.0g) 及びエタノール (100mL) を仕込んだ。これを排気し、風船により水素ガスを仕込み、室温で 16 時間攪拌した。次いで水素を排気し、窒素をフラスコ中に仕込んだ。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、339b (2.7g、97%) を得た。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 279

【1065】

(実施例 339c)

50

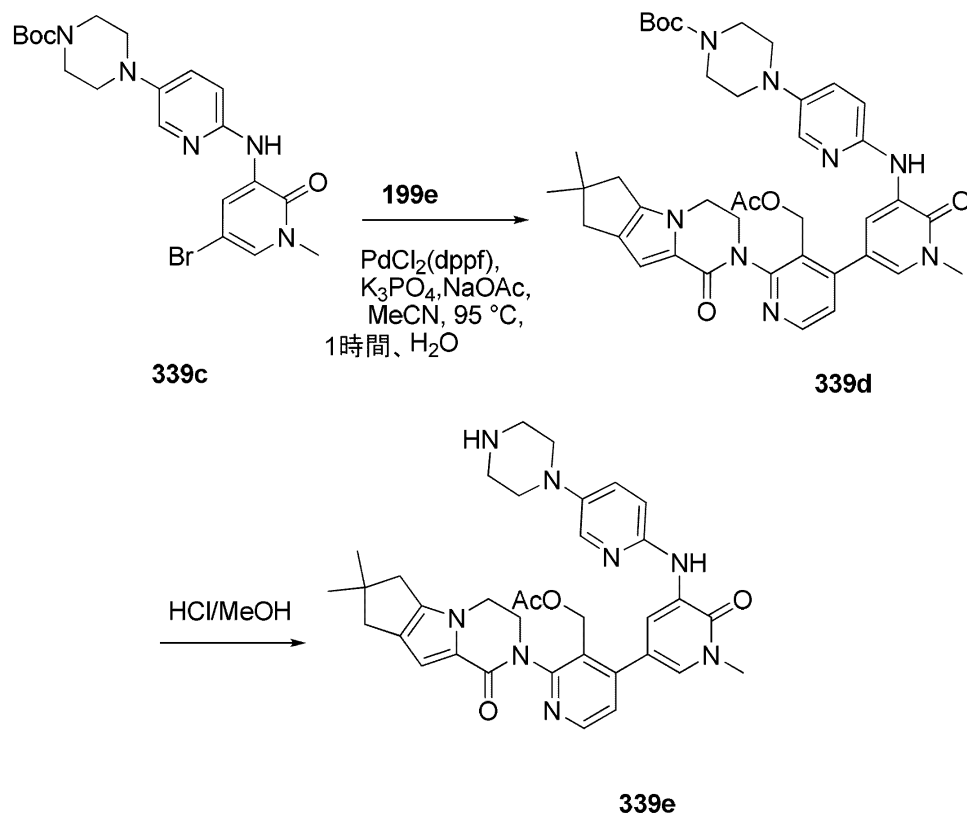
tert-ブチル 4- (6- (5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ  
ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 3  
39 c

磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 100 mL の一口丸底フラスコに、339 b (1.3 g、4.7 mmol)、3, 5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (1.24 g、4.7 mmol)、炭酸セシウム (3.8 g、12 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (50 mL) を仕込んだ。窒素を得られた混合物に 30 分間吹き込んだ後、キサントホス (272 mg、0.47 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (430 mg、0.47 mmol) を加えた。系を吸引/アルゴンフラッシュの 3 回繰り返すに供し、3 時間加熱還流した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を 50 : 1 ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、339 c (1.3 g、59%) を得た。MS-E SI: [M+H]<sup>+</sup> 464。

#### 【1066】

(実施例 339 d)

tert-ブチル 4- {6- [ (5- {3- [ (アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-4-イル} -1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) アミノ] ピリジン-3-イル} ピペラジン-1-カルボキシレート 339 d



磁気攪拌機及び還流冷却器を装着した 50 mL の一口丸底フラスコに、(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 199 e (287.4 mg、0.60 mmol)、339 c (145 mg、0.30 mmol)、P

d (d p p f)  $\text{Cl}_2$  (24.5 mg、0.030 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (127.2 mg、0.60 mmol)、酢酸ナトリウム (49.2 mg、0.60 mmol)、水 (0.50 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を仕込んだ。吸引／窒素フラッシュを3回繰り返した後、混合物を95℃で1時間加熱した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、339dを黄色固体として得た (140 mg、61%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 737.3$ 。

#### 【1067】

(実施例339e)

(2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- (1-メチル-6-オキソ-5- { [5- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] アミノ} -1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチルアセテート 339e

339d (130 mg、0.18 mmol) 及び  $\text{HCl}$  / メタノール (4.0 mL) の混合物を、室温で4時間攪拌した。次いでこれを減圧下に濃縮して、粗製の339e (100 mg、87%) を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 637.3$ 。

#### 【1068】

(実施例339)

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- [ [5- [4- (2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル] -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 339

339e (100 mg、0.18 mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (24.8 mg、0.18 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (49.7 mg、0.36 mmol) のアセトニトリル (5.0 mL) 中混合物を、密封中85℃で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、得られた残留物を逆相分取 HPLC により精製して、339を黄色固体として得た (31.1 mg、30%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 653.3$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 重複, 8H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

#### 【1069】

(実施例340a)

(3S) -tert-ブチル 3-メチル-4- (6-ニトロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 340a

実施例323aの手順に従い、(3S) -tert-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10.0 g、50 mmol) 及び5-ブロモ-2-ニトロピリジン (10.5 g、50 mmol) を出発物として、340aを黄色固体として得た (8.05 g、50%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 323$

#### 【1070】

(実施例340b)

(3S) -tert-ブチル 4- (6-アミノピリジン-3-イル) -3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 340b

実施例323bの手順に従い、340a (5.8 g、18 mmol) を出発物として、340bを茶褐色固体として得た (4.9 g、93%)。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 293$

10

20

30

40

50

## 【1071】

(実施例340c)

(3S)-tert-ブチル-4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート340c

実施例323cの手順に従い、340b(4.0g、13.7mmol)及び3,5-ジブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(5.5g、20.6mmol)を出発物として、340cを黄色固体として得た(5.4g、83%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 478$

## 【1072】

(実施例340d)

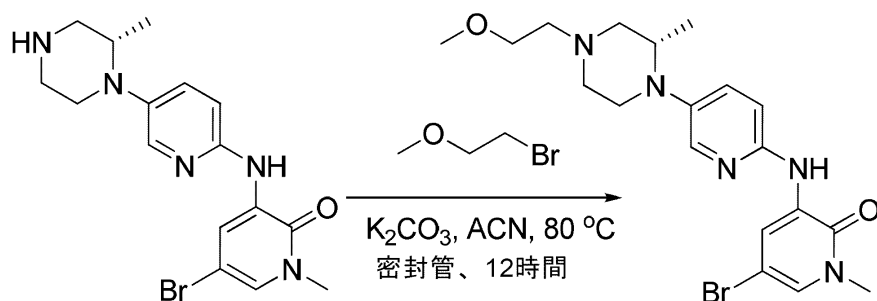
(3S)-5-ブロモ-1-メチル-3-(5-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン340d

実施例271cの手順に従い、340c(3.1g、6.5mmol)を出発物として、340dを黄色固体として得た(2.3g、94%)。MS-ESI:  $[M+H]^+ 378$ 。

## 【1073】

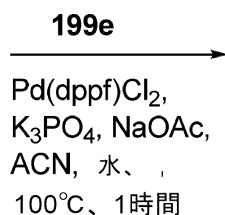
(実施例340e)

(S)-5-ブロモ-3-(5-(4-(2-メトキシエチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン340e



340d

340e



340f

340d(500mg、1.32mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(239.1mg、1.72mmol)、 $K_2CO_3$ (364mg、2.64mmol)及びアセトニトリル(6mL)の混合物を、密封管中80℃で12時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。これを室温

10

20

30

40

50



に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水（20 mL）及び酢酸エチル（30 mL）に溶解した。水相を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製の340eを暗色油状物として得（600 mg）、これを更には精製せずに次のステップに使用した。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 436.1$

# 【1074】

（実施例340f）

（2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} -4- [5- ( {5- [ (2S) -4- (2-メトキシエチル) -2-メチルピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル } アミノ) -1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] ピリジン-3-イル) メチルアセテート 340f

還流冷却器を装着した50 mLの丸底フラスコに、340e（180 mg、0.412 mmol）、{3- [(アセトキシ) メチル] -2- {4, 4-ジメチル-9-オキソ-1, 10-ジアザトリシクロ [6.4.0.0<sup>2,6</sup>] ドデカ-2 (6), 7-ジエン-10-イル} ピリジン-4-イル} ボロン酸199e（327.3 mg、0.824 mmol）、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ （16.8 mg、0.0206 mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （174.7 mg、0.824 mmol）、酢酸ナトリウム（67.6 mg、0.824 mmol）、アセトニトリル（10 mL）及び水（3滴）を仕込んだ。系を吸引/窒素フラッシュの3回繰り返しに供し、 $\text{N}_2$ 保護下100℃で1時間加熱した。LCMSによる反応混合物の分析では、所望の生成物に完全に転化していることを示した。次いでこれを室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を20:1ジクロロメタン/メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、340fを黄色油状物として得た（190 mg、65%）。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 709.4$

# 【1075】

（実施例340）

3- [3- (ヒドロキシメチル) -4- [5- [ [5- [ (2S) -4- (2-メトキシエチル) -2-メチル-ピペラジン-1-イル] -2-ピリジル] アミノ] -1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル] -2-ピリジル] -7, 7-ジメチル-1, 2, 6, 8-テトラヒドロシクロペンタ [3, 4] ピロロ [3, 5-b] ピラジン-4-オン 340

340f（170 mg、0.24 mmol）のTHF（6 mL）、i-プロパノール（6 mL）及び水（6 mL）中溶液に、水酸化リチウム（57.6 mg、2.4 mmol）を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン（20 mL）及び水（10 mL）に溶解した。水相をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、減圧下に濃縮し、逆相分取HPLCにより精製して、340（48.5 mg、30%）を白色固体として得た。MS-E SI:  $[\text{M}+\text{H}]^+ 667.3$ . <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 重複, 9H), 1.22 (s, 6H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

# 【1076】

（実施例901）

生化学的Btkアッセイ

式I化合物を試験するために使用できる標準の生化学的Btkキナーゼアッセイのための一般化手順は、以下の通りである。1X細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液（25 mM Tris-HCl, pH 7.5、5 mM β-グリセロリン酸、2 mMジチオトレイトール、0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、10 mM  $\text{MgCl}_2$ ）、0.5 μM Promega

PTKビオチニル化ペプチド基質2、及び0.01%BSAを含有するマスターミックスマイナスBtk酵素を調製する。1X細胞シグナル伝達キナーゼ緩衝液、0.5μM PTKビオチニル化ペプチド基質2、0.01%BSA、及び100ng/ウェル(0.06mU/ウェル) Btk酵素を含有するマスターミックスプラスBtk酵素を調製する。Btk酵素は、以下のように調製する：C末端V5及び6xHisタグを伴う全長ヒト野生型Btk(受入番号NM-000061)を、このエピトープでタグ付けされたBtkを担持するバキュロウイルスを作るためにpFastBacベクターへとサブクローニングさせた。バキュロウイルスの生成は、その公開されているプロトコル「Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系」(カタログ番号10359-016及び10608-016)に詳述のInvitrogenの指示事項に基づいて行われる。継代3ウイルスを使用して、Sf9細胞を感染させて組み換え型Btkタンパク質を過剰発現させる。次いで、Btkタンパク質を、Ni-NTAカラムを用いて均一になるまで精製する。最終的タンパク質調製物の純度は、高感度Sypor-Ruby染色に基づいて95%超である。200μM ATPの溶液を水中で調製し、1N NaOHでpH7.4に調整する。量が1.25μLの5%DMSO中の化合物を、96ウェルの1/2面積のCostarポリスチレンプレートに移す。化合物を単独で、11ポイント用量-応答の曲線(出発濃度は10μM; 1:2希釈)で試験する。量が18.75μLのマスターミックスマイナス酵素(負の対照とする)及びマスターミックスプラス酵素を、96ウェルの1/2面積のCostarポリスチレンプレート中の適当なウェルに移す。96ウェルの1/2面積のCostarポリスチレンプレート中のこの混合物に5μLの200μM ATPを添加して、ATPの最終濃度を40μMにする。反応を室温で1時間インキュベートさせる。反応を、30mM EDTA、20nM SA-APC、及び1nM PT66 Abを含有するPerkin Elmer 1X検出緩衝液で停止させる。励起フィルター330nm、発光フィルター665nm、及び第2の発光フィルター615nmを用いたPerkin Elmer Envisionによる時間分割蛍光を使用してプレートを読む。その後、IC<sub>50</sub>値を計算する。あるいは、Lanthascreenアッセイを利用して、そのリン酸化ペプチド生成物の定量化によって、Btk活性を評価してもよい。ペプチド生成物上のフルオレセインと検出抗体上のテルビウムの間で生じるFRET(蛍光共鳴エネルギー移動)は、ペプチドのリン酸化反応を減らすBtkの阻害剤を添加することによって減少する。最終反応において、量が25μLのBtk(h)(0.1ng/25μL反応)を、50mM Hepes pH7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM MnCl<sub>2</sub>、2mM DTT、0.2mM NaVO<sub>4</sub>、0.01%BSA、及び0.4μMフルオレセインポリ-GATでインキュベートする。最大25μMのATP(ATPのKm)を添加することによって、反応を開始させる。室温で60分間インキュベートした後、最終濃度が2nMの60mM EDTA中Tb-PY20検出抗体を室温で30分間添加することによって、反応を停止させる。340nm励起及び495nm及び520nmでの発光を用いたPerkin Elmer Envisionで検出が決定される。例示的なBtk阻害IC<sub>50</sub>値は、表1、2及び3に示す。

#### 【1077】

(実施例902)

#### ラモス細胞Btkアッセイ

式I化合物を試験するために使用できる標準の細胞Btkキナーゼアッセイの別の一般化手順は、以下の通りである。ラモス細胞は、試験化合物の存在下、 $0.5 \times 10^7$ 個の細胞数/mlの密度で、1時間、37℃でインキュベートする。次いで、10μg/mlの抗ヒトIgM F(ab)<sub>2</sub>で、5分間、37℃でインキュベートすることによって、細胞を刺激する。細胞をペレット状にし、溶解し、タンパク質アッセイを透明溶解物で実施する。タンパク質の量が等しい各試料をSDS-PAGE及びウエスタンブロッティングにかけ、抗ホスホBtk(Tyr223)抗体(Cell Signaling Technology #3531; Epitomics、カタログ番号2207-1)又はホスホBtk(Tyr551)抗体(BD Transduction Labs #55

10

20

30

40

50

8034)のいずれかを使用してBtk自己リン酸化を評価するか、又は抗Btk抗体(BD Transduction Labs #611116)を使用して各溶解物のBtk総量について調整を行う。

# 【1078】

(実施例903)

## B細胞増殖アッセイ

式I化合物を試験するために使用できる標準の細胞性B細胞増殖アッセイの一般化手順は、以下の通りである。B細胞単離キット(Miltenyi Biotech、カタログ番号130-090-862)を使用して、8~16週齢のBalb/cマウスの脾臓からB細胞を精製する。試験用化合物を0.25%DMSO中で希釈し、 $2.5 \times 10^5$ 個の精製したマウス脾臓のB細胞で、30分間インキュベートした後、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の抗マウスIgM抗体(Southern Biotechnology Associatesカタログ番号1022-01)を最終容量 $100 \mu\text{l}$ で添加する。24時間インキュベートした後、 $1 \mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ -チミジンを添加し、プレートを更に36時間インキュベートし、その後、SPA [ $^3\text{H}$ ]チミジン取り込みアッセイシステム(Amersham Biosciences #RPNQ0130)についての製造業者のプロトコルを使用して、回収する。SPA-ビーズベースの蛍光をマイクロベータ計数器(Wallace Triplex 1450、Perkin Elmer)でカウントする。

# 【1079】

(実施例904)

## T細胞増殖アッセイ

式I化合物を試験するために使用できる標準のT細胞増殖アッセイの一般化手順は、以下の通りである。Pan T細胞単離キット(Miltenyi Biotech、カタログ番号130-090-861)を使用して、8~16週齢のBalb/cマウスの脾臓からT細胞を精製する。試験用化合物を0.25%DMSO中で希釈し、最終容量 $100 \mu\text{l}$ の $2.5 \times 10^5$ 個の精製したマウス脾臓のT細胞で、プレコートした透明な平底板中、90分間、 $37^\circ\text{C}$ で、それぞれ $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の抗CD3(BD #553057)抗体及び抗CD28(BD #553294)抗体を用いてインキュベートする。24時間インキュベートした後、 $1 \mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ -チミジンを添加し、プレートを更に36時間インキュベートし、その後、SPA [ $^3\text{H}$ ]チミジン取り込みアッセイシステム(Amersham Biosciences #RPNQ0130)についての製造業者のプロトコルを使用して、回収する。SPA-ビーズベースの蛍光をマイクロベータ計数器(Wallace Triplex 1450、Perkin Elmer)でカウントする。

# 【1080】

(実施例905)

## CD86阻害アッセイ

式I化合物を試験するために使用できるB細胞活性の阻害についての標準アッセイの一般化手順は、以下の通りである。赤血球溶解(BD Pharmingen #555899)によって、8~16週齢のBalb/cマウスの脾臓から全マウス脾細胞を精製する。試験用化合物を0.5%DMSOまで希釈し、最終容量 $200 \mu\text{l}$ の $1.25 \times 10^6$ 個の脾細胞で、平らで透明な底板(Falcon 353072)中、60分間、 $37^\circ\text{C}$ でインキュベートする。次いで、 $15 \mu\text{g}/\text{ml}$ のIgM(Jackson Immuno Research 115-006-020)を添加することによって細胞を刺激し、 $37^\circ\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ で24時間インキュベートする。24時間インキュベートした後、細胞を円錐形底の透明な96ウェルプレートに移し、 $1200 \times g \times 5$ 分で遠心分離することによってペレット状にする。細胞をCD16/CD32(BD Pharmingen #553142)によってプレブロックした後、CD19-FITC(BD Pharmingen #553785)、CD86-PE(BD Pharmingen #553692)、及び7AAD(BD Pharmingen #51-68981E)を用いた三重染色を行う。細胞は、BD FACSCaliburで分類され、 $\text{CD}19^+ / 7\text{AAD}$

ー集団でゲート制御される。ゲート制御された集団でのCD86表面発現のレベルを、試験化合物の濃度に対して測定する。

#### 【1081】

(実施例906)

##### B-A L L細胞生存アッセイ

以下は、生存細胞の数を測定するためのX T T読み出しを用いた標準B-A L L（急性リンパ性白血病）細胞生存研究のための手順である。このアッセイは、式I化合物を、培養下のB-A L L細胞の生存を阻害するその能力について試験するために使用できる。使用できる1つのヒトB細胞性急性リンパ性白血病の細胞株は、S U P-B 1 5であり、A T C Cから入手可能なヒトのプレB細胞A L L細胞株である。

10

#### 【1082】

S U P-B 1 5プレB-A L L細胞を、濃度 $5 \times 10^5$ 個の細胞数/ml、 $100 \mu\text{l}$ のイスコフの培地+20% F B S中、複数の96ウェルマイクロタイタープレートに蒔く。次いで、試験化合物を最終濃度0.4%DMSOで添加する。細胞を $37^\circ\text{C}$ で5%CO<sub>2</sub>を用いて最長3日間までインキュベートする。3日後、細胞を、1:3に分割して、試験化合物を含有する新鮮な96ウェルプレート中に入れ、更に3日間成長させる。24時間毎に、 $50 \mu\text{l}$ のX T T溶液を複製96ウェルプレートの中の1つに添加し、製造業者の説明書に従って、吸光度の読み出しを2時間、4時間及び20時間の時点で行う。直線範囲内のアッセイ（0.5~1.5）で、ODを用いて、DMSOのみで処置した細胞について行う読み出しを、次で行い、化合物で処置したウェル中の生存細胞のパーセンテージを、DMSOのみで処置した細胞に対して測定する。

20

#### 【1083】

(実施例907)

##### CD69全血アッセイ

ヒト血液を、以下の規制に従って、健常なボランティアから入手する：1週間、薬物非使用の非喫煙者。血液（8種の化合物の試験を対象におよそ20ml）を、静脈穿刺によって、ヘパリンナトリウムを含むV a c u t a i n e r（登録商標）（B e c t o n、D i c k n s o n a n d C o.）管に採取する。

#### 【1084】

DMSO中、10mMの式I化合物の溶液を、10ポイント用量-反応曲線のために、100%DMSOで1:10に希釈し、次いで100%DMSOで3倍段階希釈により希釈する。化合物を更にPBSで1:10に希釈し、次いで各化合物の一定分量 $5.5 \mu\text{l}$ を、2mlの96ウェルプレートに2連で添加し、PBS中10%DMSO $5.5 \mu\text{l}$ を対照及び非刺激ウェルとして添加する。ヒト全血-HWB（ $100 \mu\text{l}$ ）を各ウェルに添加する。混合した後、プレートを $37^\circ\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub>、湿度100%で30分間インキュベートする。ヤギF（a b'）2抗ヒトIgM（ $500 \mu\text{g/ml}$ 溶液 $10 \mu\text{l}$ 、最終 $50 \mu\text{g/ml}$ ）を各ウェル（非刺激ウェルを除く）に混合しながら添加し、プレートを更に20時間インキュベートする。20時間のインキュベートの終わりに、試料を蛍光標識抗体と、 $37^\circ\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub>、湿度100%で30分間インキュベートする。補償調整及び初期電圧設定のために、誘導対照、未染色及び単染色を含める。次いで、製造業者の説明書に従って、試料をP h a r m L y s e（商標）（B D B i o s c i e n c e s P h a r m i n g e n）で溶解する。次いで試料を、L S R I I機でB D B i o s c i e n c e s H T S 96ウェルシステムを実行するのに好適な96ウェルプレートに移す。取得したデータ及び平均蛍光強度値を、B D B i o s c i e n c e s D I V Aソフトウェアを使用して得た。結果を最初にF A C S解析ソフトウェア（F l o w J o）によって解析する。試験化合物の抑制濃度（I C 5 0、I C 7 0、I C 9 0など）は、抗IgMによって刺激されるCD20陽性でもあるCD69陽性細胞のパーセントを例えば50%減少させる濃度として定義される（非刺激バックグラウンドに対して8つのウェルの平均を引いた後の8つの対照ウェルの平均）。非線形回帰曲線を使用して、P r i s mバージョン5によってI C 7 0値を計算し、表1及び2に示す。

30

40

50

## 【1085】

(実施例908)

インビトロ細胞増殖アッセイ

式I化合物の有効性は、以下のプロトコル(Mendozaら、(2002) Cancer Res. 62:5485~5488頁)を用いた細胞増殖アッセイによって測定する。Cell Titer-Glo(登録商標) Luminescent Cell Viability Assay(試薬及びプロトコルを含む)は、市販されている(Promega Corp.、Madison、WI、Technical Bulletin TB288)。アッセイにより、化合物の細胞に入り細胞増殖を阻害する能力が評価される。アッセイ原理は、ホモジニアスアッセイにおいて存在するATPの定量化により存在する生存細胞の数の決定に基づいており、Cell Titer Glo試薬を添加することにより、細胞が溶解し、ルシフェラーゼ反応により発光シグナルが生じる。発光シグナルは、存在するATP量に比例する。

10

## 【1086】

B細胞リンパ腫細胞株(BJAB、SUDHL-4、TMD8、OCI-Ly10、OCI-Ly3、WSU-DLCL2)のパネルを、適正成長培地中の384ウェルプレートに蒔き、段階希釈したBTK阻害剤又はDMSOのみを各ウェルに添加した。細胞生存率を、Cell Titer-Glo(登録商標)(Promega)による96時間のインキュベーション後に評価する。DMSOで処置した対照細胞に対して、BTK阻害剤で処置した細胞の相対的細胞生存率としてデータをとることができる。データポイントは、各用量レベルの4回繰り返しの平均である。エラーバーは、平均からの標準偏差を表す。

20

## 【1087】

手順:

1日目: シード細胞プレート(Falcon#353962からのフタ付き、384ウェルブラック、透明底、マイクロクリア、TCプレート)、細胞採取、1000個の細胞/54 $\mu$ l/ウェルで384ウェル細胞プレートに3日間のアッセイ用に細胞播種。細胞培地: RPMI又はDMEM高グルコース、10%ウシ胎仔血清、2mM L-グルタミン、P/S。37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>にてO/Nインキュベート。

## 【1088】

2日目: 薬物を、細胞、化合物希釈液、DMSOの各プレートに添加する(9ポイントに1:2段階)、20 $\mu$ lの10mM化合物を96ウェルプレートの2番目のカラムに添加する。プレート全体にわたって1:2段階(10 $\mu$ l+20 $\mu$ lの100%DMSO)を、Precisionを用いて合計9ポイントについて実施する。培養プレートは、Nunc(カタログ番号249946)からの96ウェル円錐底ポリプロピレンプレート(1:50希釈液)とする。147 $\mu$ lの培地をすべてのウェルに添加する。3 $\mu$ lのDMSO+DMSOプレート中の各ウェルからの化合物を、Rapid plateを使用して、培養プレートの対応する各ウェルに移す。

30

## 【1089】

薬物を細胞、細胞プレート(1:10希釈液)に添加し、6 $\mu$ lの培地+化合物を細胞(54 $\mu$ lの培地は既に細胞上にある)に直接添加する。37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>にて、頻繁に開けないインキュベーター中で、3日間インキュベートする。

40

## 【1090】

5日目: プレートを培い、Cell Titer Glo緩衝液を室温で解凍する。細胞プレートを37 $^{\circ}$ Cから取り出し、約30分間、室温に平衡化させる。Cell Titer Glo緩衝液をCell Titer Glo基質に添加する(瓶から瓶へ)。30 $\mu$ lのCell Titer Glo試薬(Promegaカタログ番号G7572)を細胞の各ウェルに添加する。プレート振動機に約30分間置く。Analyst HTプレートリーダーの発光を読む(0.5秒/ウェル)。

## 【1091】

細胞生存アッセイ及び組み合わせアッセイ: 細胞を、1000~2000細胞/ウェ

50

ルで、384ウェルプレートに播種し、16時間培養した。2日目、9種の1:2化合物段階希釈液を96ウェルプレート中、DMSOで作製する。Rapid plateロボット (Zymark Corp.、Hopkinton、MA) を使用して、化合物を更に希釈して成長培地に入れる。次いで、希釈した化合物を、384ウェル細胞プレート中、4倍のウェルに添加し、37℃及び5%CO<sub>2</sub>にてインキュベートする。4日後、生存細胞の相対的数を、製造業者の説明書に従ってCell Titer Glo (Promega) を利用した発光によって測定し、Wallac Multilabel Reader (PerkinElmer、Foster City) を読む。Prism (登録商標) 4.0ソフトウェア (GraphPad、San Diego) を使用してEC50値を計算する。式I化合物及び化学療法薬を、同時に、又は別々に4時間ずらして(1つを先に、残りを後に) すべてのアッセイにおいて添加する。

10

**【1092】**

追加の例示的インビトロ細胞増殖アッセイには、以下のステップが含まれる：

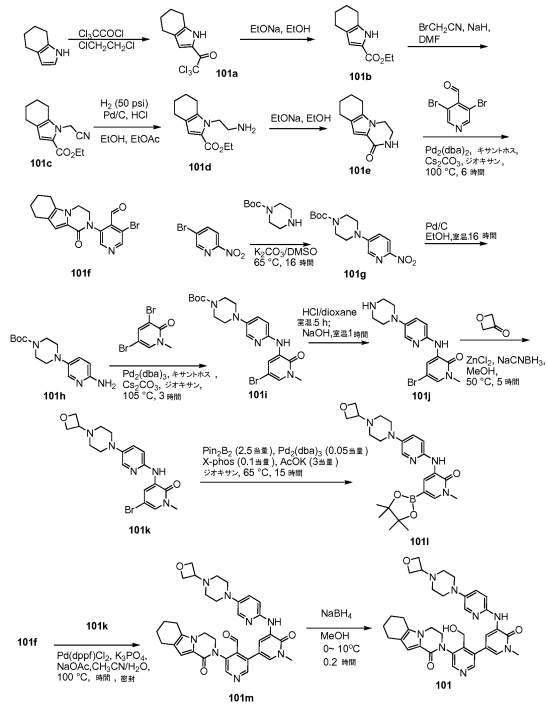
1. 分量100  $\mu$ lの細胞培地(培地に約10<sup>4</sup>細胞含有する)を、不透明な壁のあるプレート、384ウェルの各ウェルに収容する。
2. 培地を含有し、細胞を含有しない対照ウェルを調製する。
3. 化合物を実験ウェルに添加し、3～5日間インキュベートする。
4. プレートをおよそ30分間、室温に平衡化させる。
5. 各ウェルに存在する細胞培地の容量と同じ容量のCell Titer-Glo試薬を添加する。
6. 内容物をオービタルシェーカー上で2分間混合して細胞溶解を誘発させる。
7. プレートを室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させる。
8. 発光を記録し、RLU=相対発光ユニットとしたグラフに記録する。

20

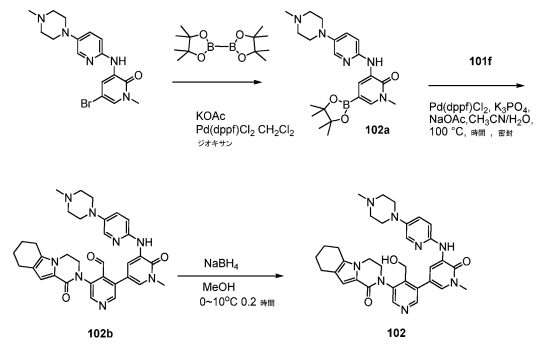
**【1093】**

先に、明確に理解するために、例示及び実施例によって本発明を詳述したが、その記述及び実施例は、本発明の範囲を限定すると意味するものではない。これに応じて、すべての好適な修正及び同等のものは、以下の特許請求の範囲に定義する通り、本発明の範囲内に含まれるものと見なしてよい。本明細書で引用されるすべての特許及び科学文献の開示は、出典明示によりその全体が明確に援用される。

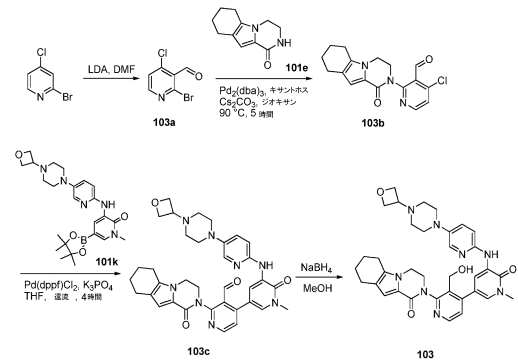
【図 1】



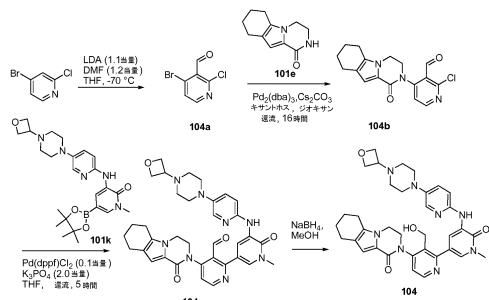
【図 2】



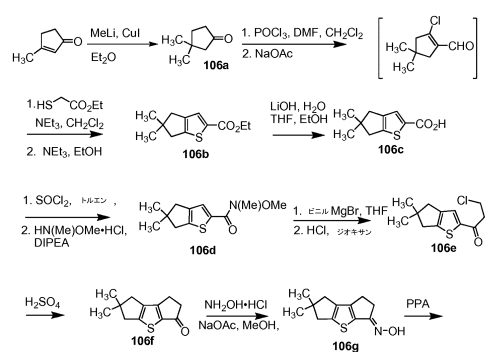
【図 3】



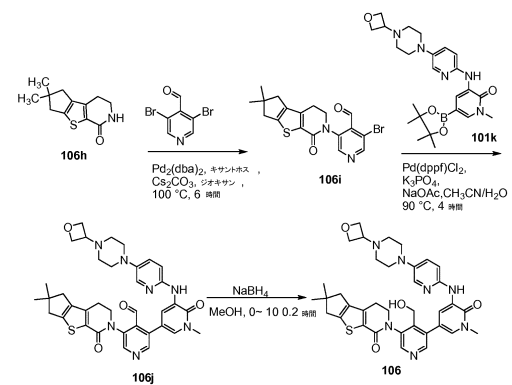
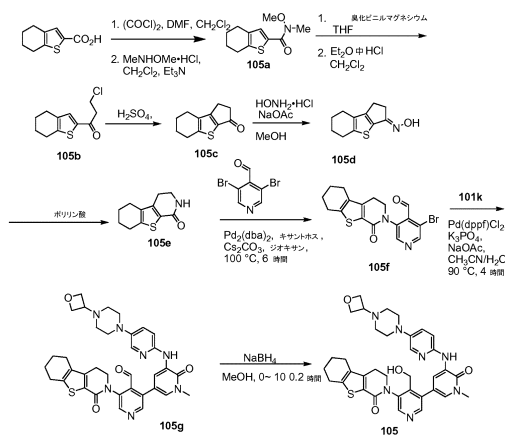
【図 4】



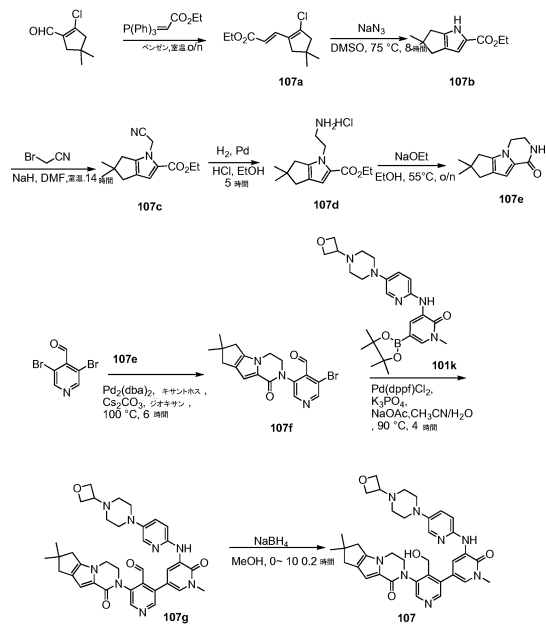
【図 6】



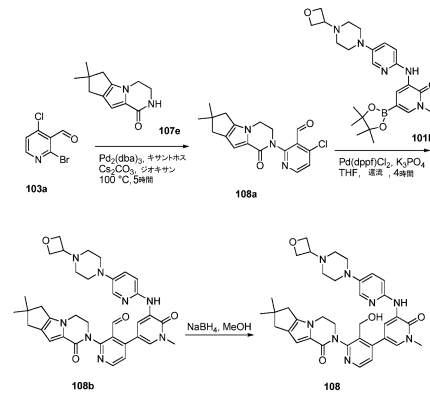
【図 5】



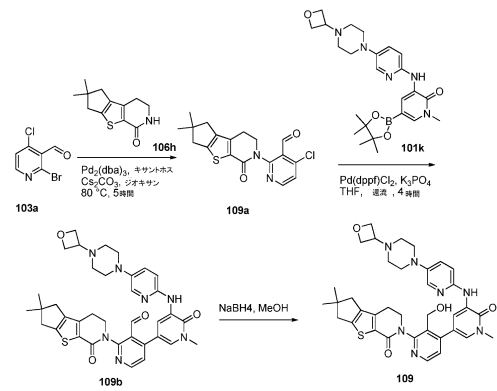
【図 7】



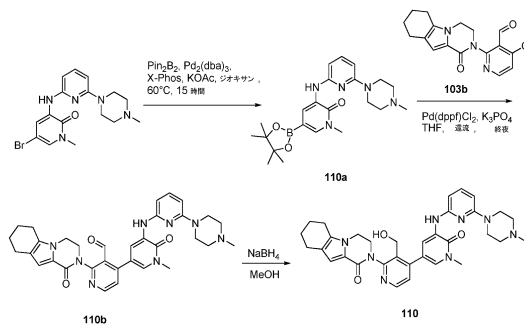
【図 8】



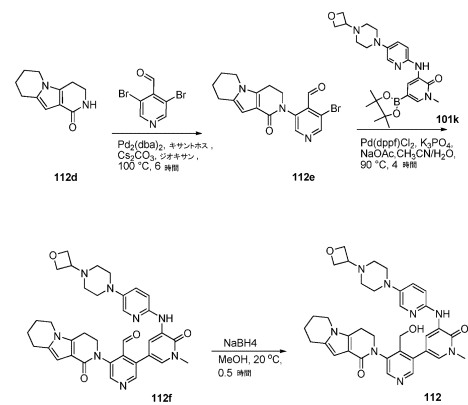
【図 9】



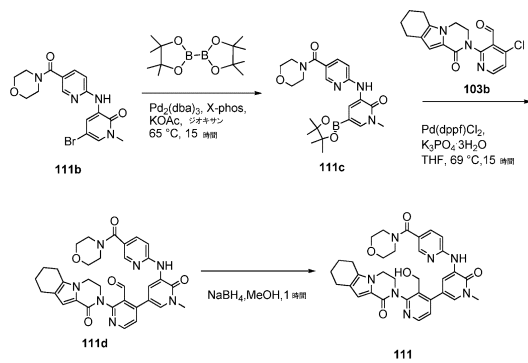
【図 10】



【図 12】

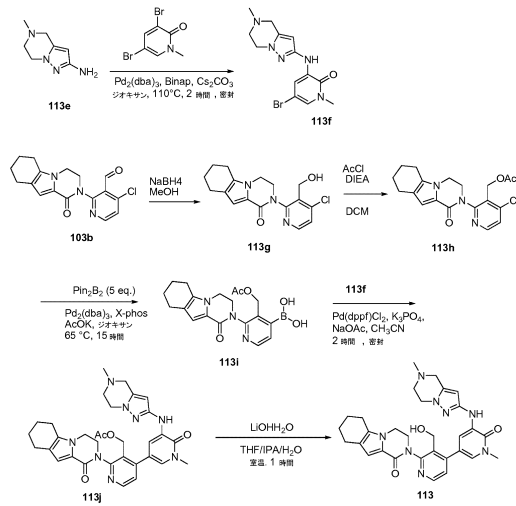


【図 11】

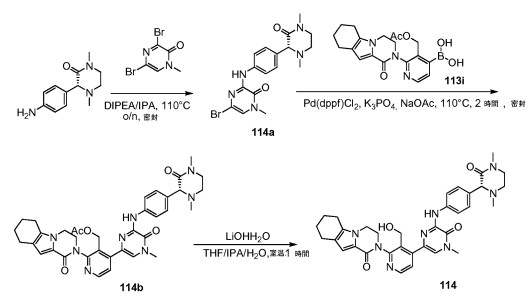




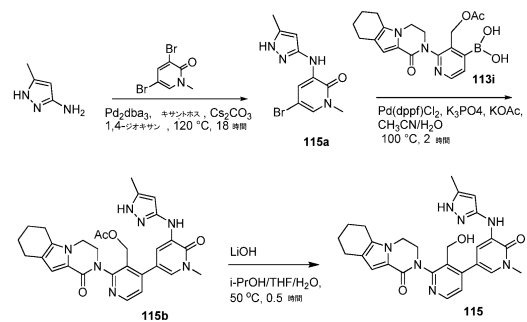
【図 13】



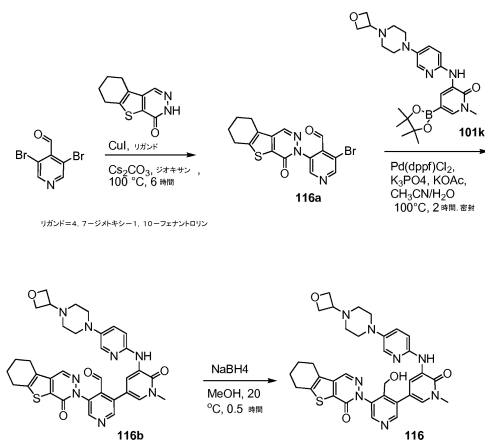
【図 14】



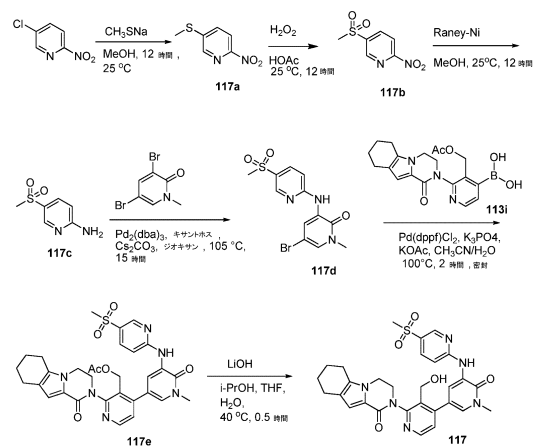
【図 15】



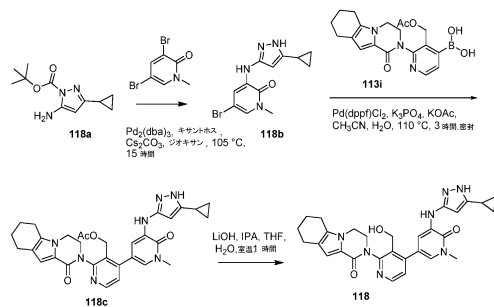
【図 16】



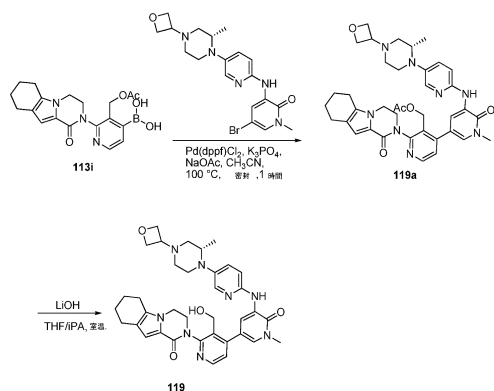
【図 17】



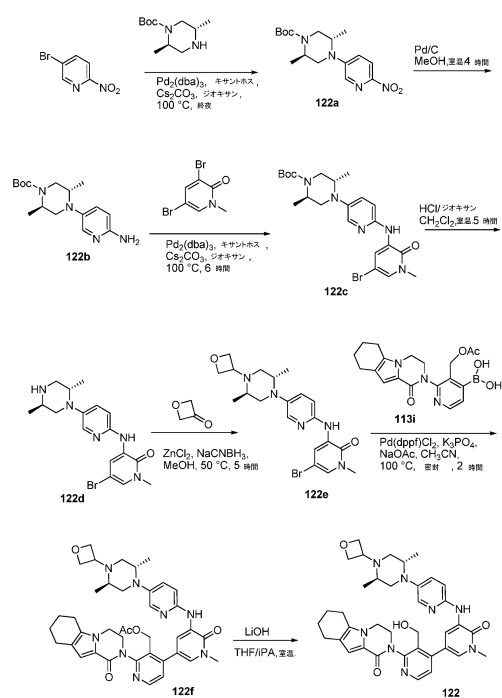
【図 18】



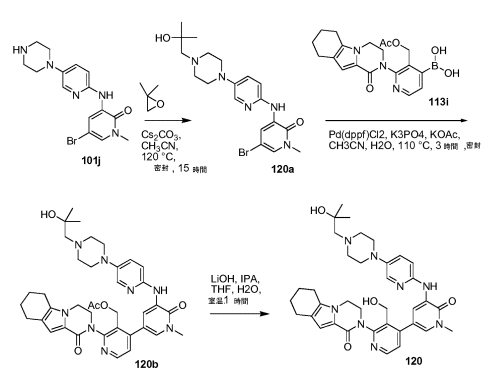
【図 19】



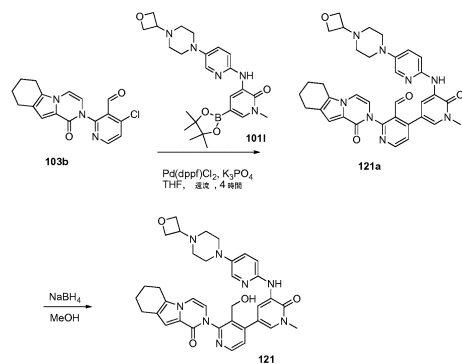
【図 22】



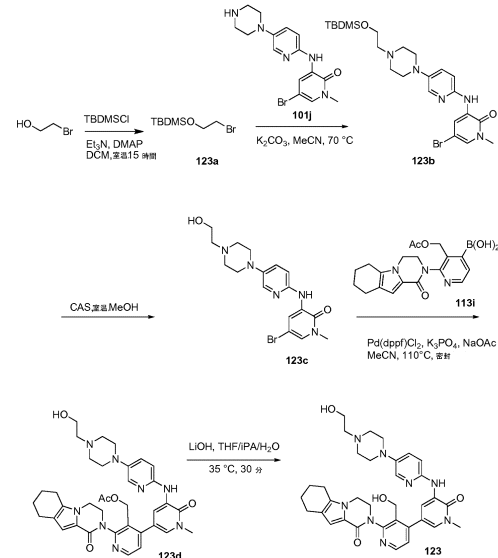
【図 20】



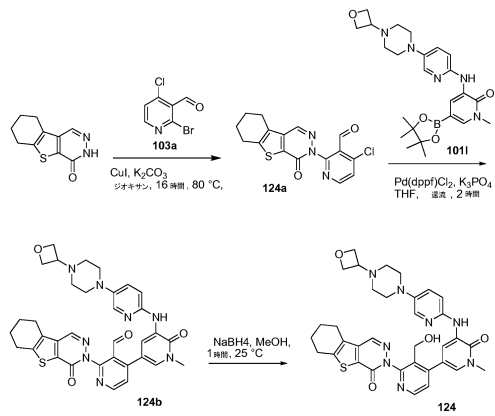
【図 21】



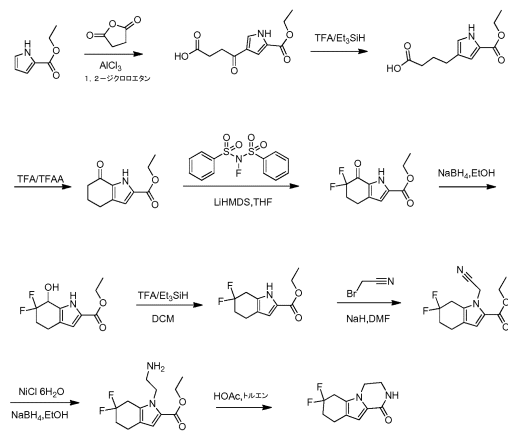
【図 23】



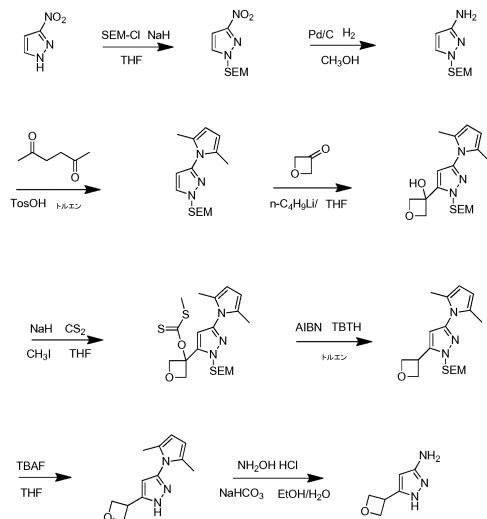
【図 24】



【図 25】



【図 26】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |         |           |         |         |         |
|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|
| A 6 1 P | 31/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12   |         |
| A 6 1 P | 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   |         |
| A 6 1 P | 3/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00    |         |
| A 6 1 P | 5/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 5/00    |         |
| A 6 1 P | 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00   |         |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1   |
| A 6 1 P | 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   | 1 0 1   |
| A 6 1 P | 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02   |         |
| A 6 1 P | 37/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06   |         |
| A 6 1 P | 1/04    | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08   |         |
| A 6 1 P | 17/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04    |         |
| A 6 1 P | 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00   |         |
| A 6 1 P | 7/04    | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06   |         |
| A 6 1 P | 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 7/04    |         |
| A 6 1 P | 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00   |         |
| A 6 1 P | 15/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06   |         |
| A 6 1 P | 13/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 15/00   |         |
| A 6 1 P | 13/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/08   |         |
| A 6 1 P | 19/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/02   |         |
| A 6 1 P | 1/18    | (2006.01) | A 6 1 P | 19/00   |         |
| A 6 1 P | 21/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/18    |         |
| A 6 1 P | 13/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00   |         |
| A 6 1 P | 1/16    | (2006.01) | A 6 1 P | 13/10   |         |
| A 6 1 P | 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/16    |         |
| A 6 1 P | 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12   |         |
| A 6 1 P | 1/02    | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02   |         |
| A 6 1 P | 11/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02    |         |
| A 6 1 P | 11/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 11/04   |         |
| A 6 1 K | 31/4985 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/02   |         |
| C 0 7 D | 495/04  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4985 |         |
| A 6 1 K | 31/4365 | (2006.01) | C 0 7 D | 495/04  | 1 0 5 A |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4365 |         |
| C 0 7 D | 487/14  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |         |
| A 6 1 K | 31/4375 | (2006.01) | C 0 7 D | 487/14  | C S P   |
| C 0 7 D | 519/00  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4375 |         |
| A 6 1 K | 31/5025 | (2006.01) | C 0 7 D | 519/00  | 3 1 1   |
| A 6 1 K | 31/5365 | (2006.01) | C 0 7 D | 495/04  | 1 0 5 Z |
|         |         |           | A 6 1 K | 31/5025 |         |
|         |         |           | C 0 7 D | 519/00  | 3 0 1   |
|         |         |           | A 6 1 K | 31/5365 |         |

(72)発明者 オルトワイン, ダニエル フレッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ウェイ, ビンチン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ヤング, ウェンディ ビー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2011/140488 (WO, A1)  
特表2014-532763 (JP, A)  
国際公開第2010/100070 (WO, A1)  
国際公開第2009/098144 (WO, A1)  
国際公開第2009/053269 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 487/00  
A61K 31/00  
C07D 487/00  
C07D 495/00  
C07D 519/00  
CAplus/REGISTRY (STN)