

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14256

(P2017-14256A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/14 (2006.01)	C07D 471/14 102	4C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 147	4C065
C07D 487/14 (2006.01)	C07D 487/14 CSP	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C086
C07D 487/10 (2006.01)	C07D 487/10	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-159422 (P2016-159422)	(71) 出願人	504135550 シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 10300
(22) 出願日	平成28年8月16日 (2016.8.16)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(62) 分割の表示	特願2014-257140 (P2014-257140) の分割	(72) 発明者	ジャン エルスネル アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92122 サン ディエゴ #1828 チャルマント ドル. 7564
原出願日	平成21年10月27日 (2009.10.27)		
(31) 優先権主張番号	61/108,627		
(32) 優先日	平成20年10月27日 (2008.10.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

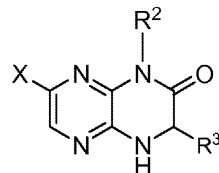
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 mTOR/P13K/AKT経路と関連した腫瘍学的徴候及び疾患のためのmTORキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、又は心血管状態を、治療する又は予防するためのヘテロアリアル化合物を与えるための中間体化合物の提供。

【解決手段】 式(VI)で表される化合物。



(VI)

(Xはハロゲン、B(OR⁺)₂、又はSn(R⁺⁺)₃; R²はH、C₁₋₈アルキル、シクロアルキル等; R³はH、又はC₁₋₈アルキル; R⁺は独立に、H、又はC₁₋₃1-3アルキルであるか、又は各R⁺は、ホウ素原子、及びそれらが結合される原子とともに、環状ボロナートを形成し; R⁺⁺はC₁₋₄アルキル)

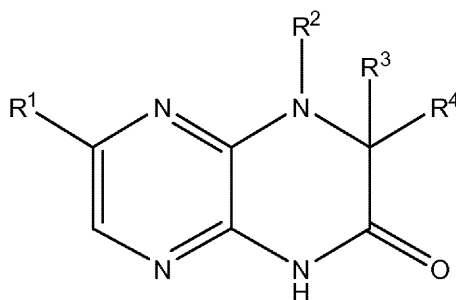
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、若しくはプロドラッグ：

【化1】



(I)

10

式中：R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり；

R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

20

R³及びR⁴は、それぞれ独立に、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであるか、又はR³及びR⁴は、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

又はR²、並びにR³及びR⁴の1つは、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

30

但し、該化合物が、6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は(R)-6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンではないことを条件とする。

【請求項2】

R¹が、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである、請求項2記載の化合物。

40

【請求項4】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

前記ヘテロシクリルが、置換又は非置換トリアゾリル若しくはピラゾリルである、請求項4記載の化合物。

50

【請求項6】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである、請求項3記載の化合物。

【請求項7】

前記ヘテロシクリルが、置換又は非置換トリアゾリルである、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

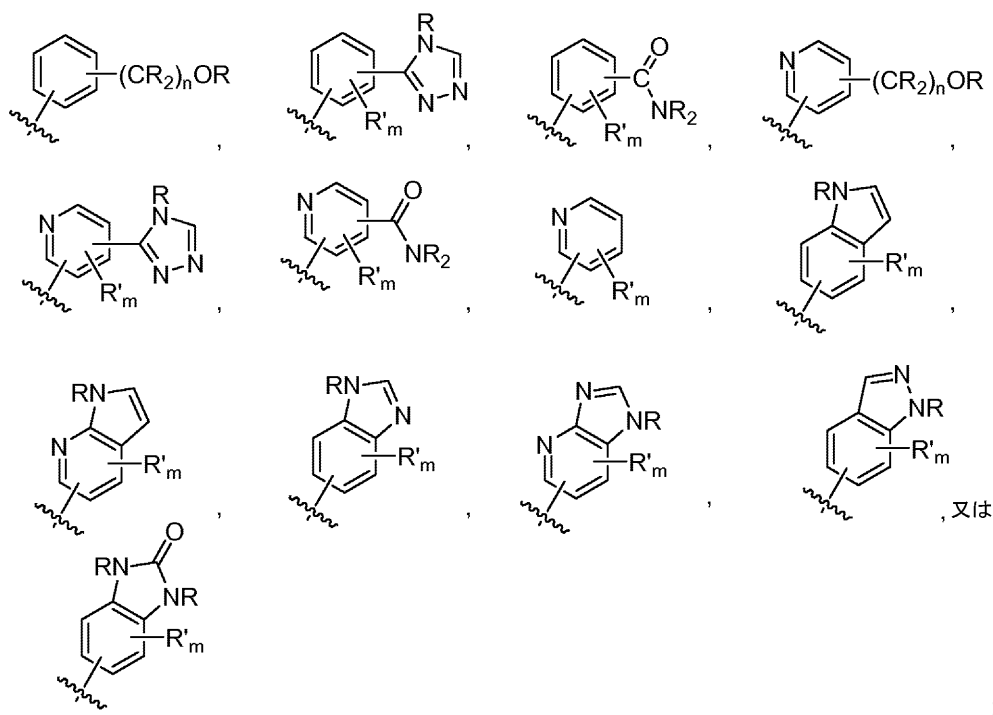
R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂（式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基でそれぞれ任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである、請求項3記載の化合物。

10

【請求項9】

R¹が、下記であり、

【化2】



20

30

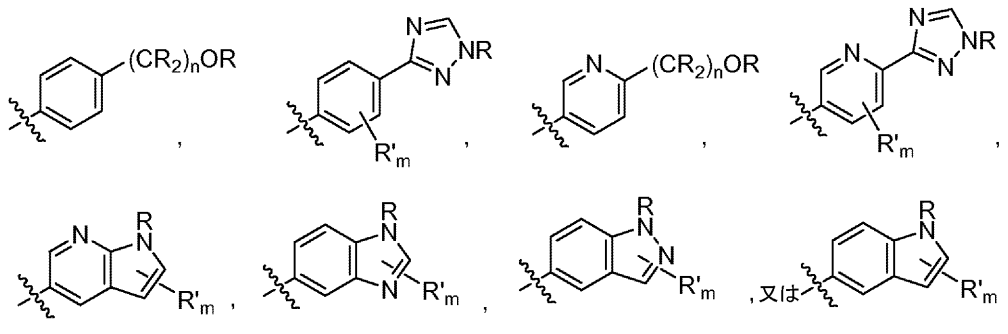
式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり；R'は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

R¹が、下記であり、

40

【化3】



10

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；R'は、各存在において独立に、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

R²が、H、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-アリアル、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-シクロアルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

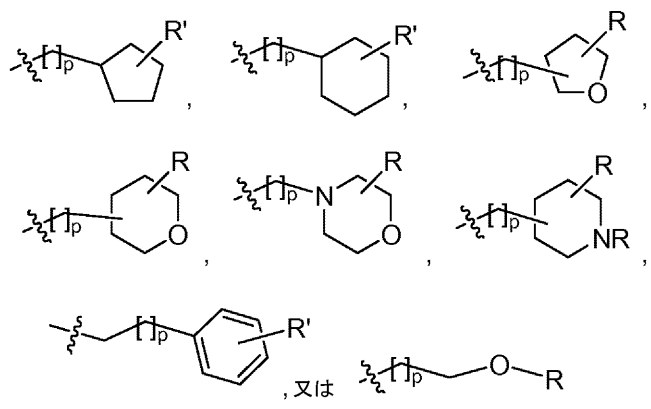
R²が、それぞれ任意に置換された、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C_{1-4} アルキル)-フェニル、(C_{1-4} アルキル)-シクロプロピル、(C_{1-4} アルキル)-シクロブチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロペンチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロヘキシル、(C_{1-4} アルキル)-ピロリジル、(C_{1-4} アルキル)-ピペリジル、(C_{1-4} アルキル)ピペラジニル、(C_{1-4} アルキル)-モルホリニル、(C_{1-4} アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C_{1-4} アルキル)-テトラヒドロピラニルである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

R²が、H、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル)(OR)、

30

【化4】



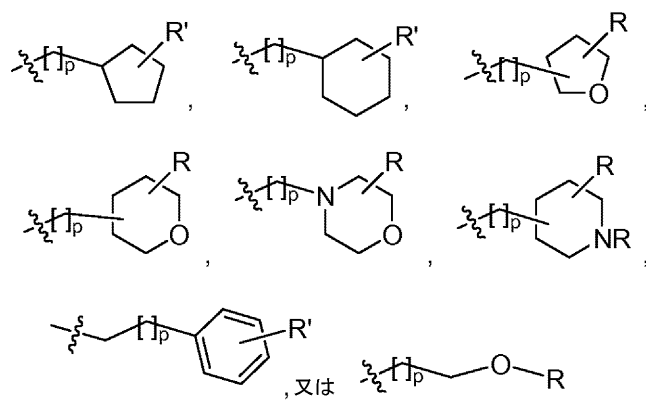
40

であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；R'は、各存在において独立に、H、シアノ、-OR、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；かつpは、0~3である、請求項11記載の化合物。

【請求項14】

R²が、H、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル)(OR)、

【化5】



10

であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；R'は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；かつpは、0~1である、請求項11記載の化合物。

【請求項15】

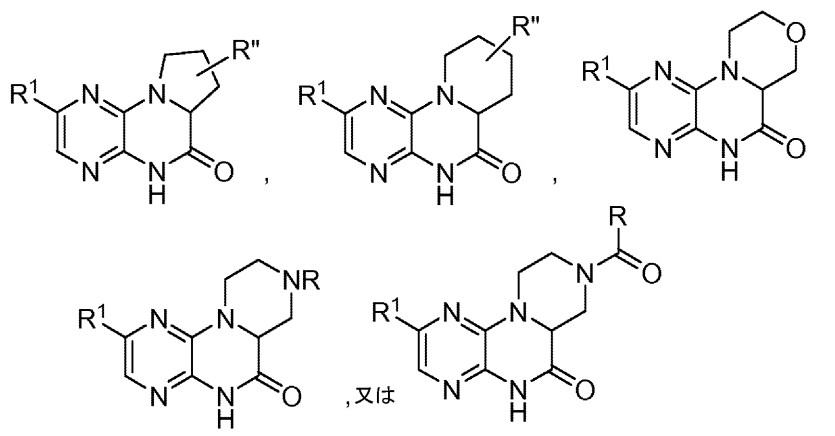
R^2 、並びに R^3 及び R^4 の1つが、それらが結合される原子とともに、置換又は非置換ヘテロシクリルを形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項16】

式(1)の化合物が、下記であり、

20

【化6】



30

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；かつR''は、H、OR、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

R^3 及び R^4 が、どちらもHである、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

R^3 及び R^4 の1つがHであり、他方がH以外である、請求項1記載の化合物。

40

【請求項19】

R^3 及び R^4 の1つが C_{1-4} アルキルであり、他方がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項20】

R^3 及び R^4 が、 C_{1-4} アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項21】

R^3 及び R^4 が、それらが結合される原子とともに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルから選択される置換又は非置換シクロアルキルを形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項22】

50

R¹が、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項13記載の化合物。

【請求項23】

R¹が、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである、請求項23記載の化合物。

10

【請求項25】

R¹が、シアノ、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノカルボニル、-OR、及び-NR₂（式中、Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである、請求項23記載の化合物。

【請求項26】

10 μMの濃度の化合物が、mTOR、DNA-PK、若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

前記化合物が、下記である、請求項1記載の化合物：

20

6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

30

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

40

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

50

- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(2-メトキシエチル)-6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンゾニトリル ;
- 5-(8-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;

10

20

30

40

50

- 4-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インドール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インドール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(4-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 4-(シクロプロピルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-

- ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- (R)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インダゾール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-メトキシエチル)-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;

- ル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(2-メトキシエチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ; 10
- 6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-6-メチルピコリノニトリル ;
- 6-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシアセチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ; 20
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 4-(シクロペンチルメチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 30
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シクロペンチルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-ネオペンチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソブチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-メチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 40
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(3aS,2R)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2R,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a 50

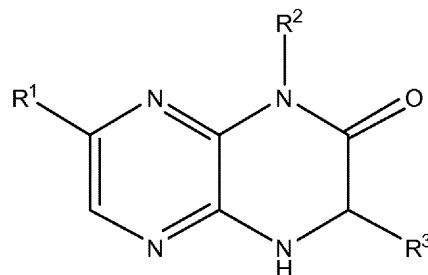
- トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aS)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペリジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェネチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェニル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-[6-(1-ヒドロキシ-イソプロピル)-3-ピリジル]-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-アミノ-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベン

- ジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリ
 ノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
 6-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ
 -2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-5,10,3a-トリヒドロピラジノ
 [2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b
]ピラジン-2(1H)-オン ;
 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
 メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 10
 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-
 4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピ
 ラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-
 3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
 6-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 20
 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
 エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 又は
 6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン。

【請求項 28】

式(II)を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、若しくはプロドラッグ；

【化 7】



(II)

式中：R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり； 40

R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

R³は、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₈アルキルであり；

但し、式(II)の化合物が、7-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンでないことを条件とする。

【請求項 29】

R¹が、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、 50

請求項28記載の化合物。

【請求項30】

R¹が、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである、請求項29記載の化合物。

【請求項31】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである、請求項30記載の化合物。

10

【請求項32】

前記ヘテロシクリルが、置換又は非置換トリアゾリル若しくはピラゾリルである、請求項31記載の化合物。

【請求項33】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである、請求項30記載の化合物。

【請求項34】

前記ヘテロシクリルが、置換又は非置換トリアゾリルである、請求項33記載の化合物。

20

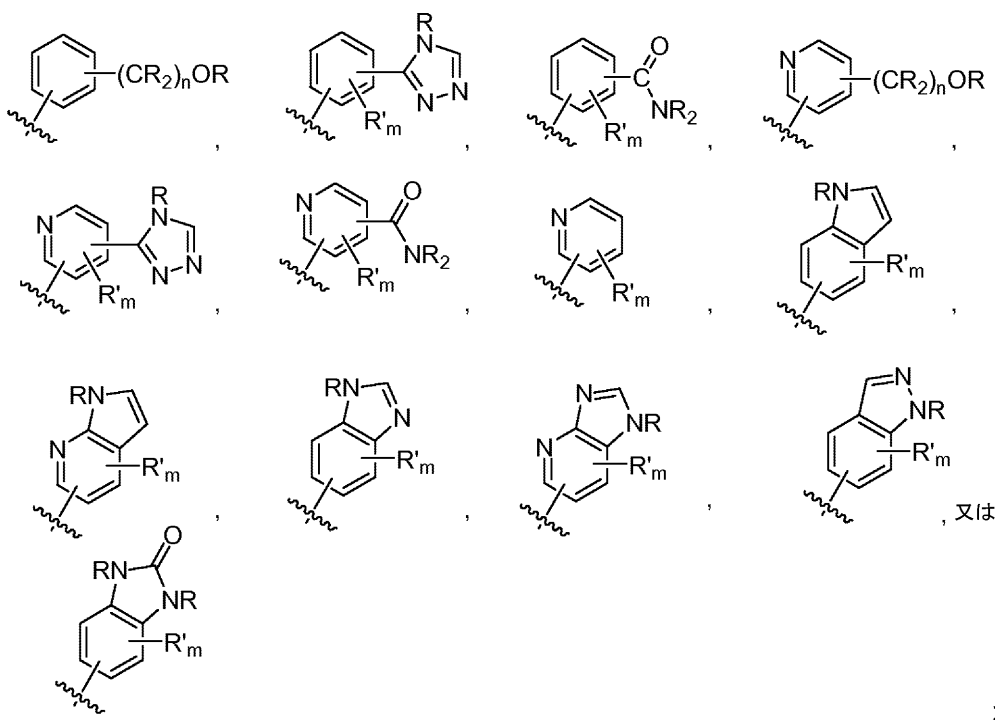
【請求項35】

R¹が、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂（式中、Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである、請求項30記載の化合物。

【請求項36】

R¹が、下記であり、

【化8】



30

40

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり；R¹は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR

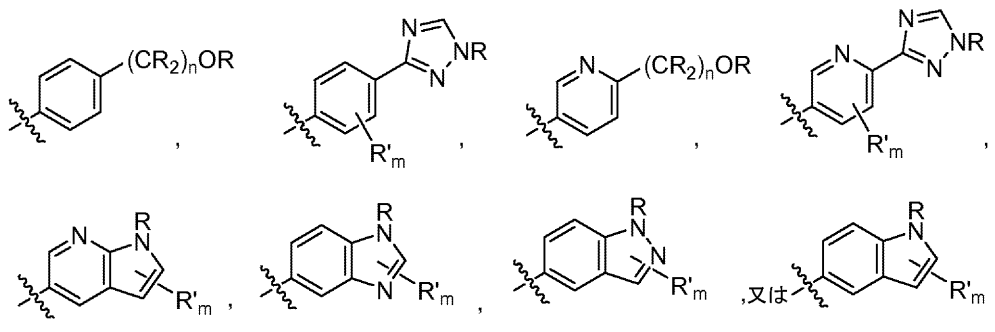
50

、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である、請求項29記載の化合物。

【請求項37】

R¹が、下記であり、

【化9】



10

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり；R'¹は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり；mは、0~3であり；かつnは、0~3である、請求項29記載の化合物。

【請求項38】

R²が、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-アリアル、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-シクロアルキルである、請求項28記載の化合物。

20

【請求項39】

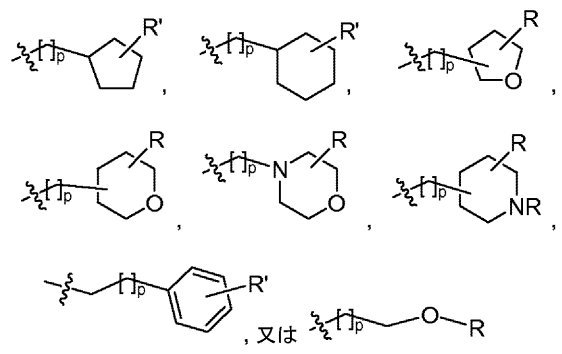
R²が、それぞれ任意に置換された、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C₁₋₄アルキル)-フェニル、(C₁₋₄アルキル)-シクロプロピル、(C₁₋₄アルキル)-シクロブチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロペンチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-ピロリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである、請求項38記載の化合物。

30

【請求項40】

R²が、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、

【化10】



40

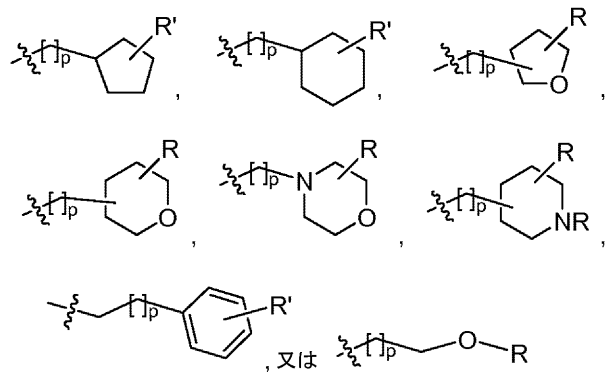
式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり；R'¹は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり；かつpは、0~3である、請求項38記載の化合物。

【請求項41】

R²が、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、

50

【化 1 1】



10

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；R'は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；かつpは、0~1である、請求項38記載の化合物。

【請求項 4 2】

R³が、Hである、請求項28記載の化合物。

【請求項 4 3】

R¹が、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項40記載の化合物。

20

【請求項 4 4】

R¹が、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである、請求項43記載の化合物。

【請求項 4 5】

R¹が、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである、請求項44記載の化合物。

30

【請求項 4 6】

R¹が、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである、請求項44記載の化合物。

【請求項 4 7】

10 μ Mの濃度の化合物が、mTOR、DNA-PK、若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する、請求項28記載の化合物。

【請求項 4 8】

前記化合物が、下記である、請求項28記載の化合物：

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

40

50

- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 10
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 20
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 30
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 40
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-
- 50

- ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(8-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピリジン1-オキシド ;
- 4-メチル-5-(7-オキソ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピコリンアミド ;
- 5-(8-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル ;
- 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール

- ル-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 5-(8-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)

-)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 10
- 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 20
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 30
- 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 40
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ 50

- ル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 10
- 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 20
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 30
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 又は
- 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン。 40

【請求項 4 9】

有効量の、請求項1又は28記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 5 0】

経口、非経口、粘膜、経皮、又は局所投与に適した、請求項49記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

有効量の、請求項1又は請求項28記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、又は心血管状態を、治療する又は予防する方法。

【請求項 5 2】

前記癌が、頭部癌、頸部癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、気管支癌、喉頭癌、咽頭癌、胸部癌、骨癌、肺癌、大腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巣癌、精巣癌、皮膚癌、甲状腺癌、血液癌、リンパ節癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、脳癌、中枢神経系癌、又は固形腫瘍、及び血液由来腫瘍である、請求項51記載の方法。

【請求項53】

前記炎症性状態が、乾癬、喘息、アレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、又は肥満症である、請求項51記載の方法。

【請求項54】

前記免疫学的状態が、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、多発性硬化症、ループス、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、グレーブス病、脳脊髄炎、II型糖尿病、皮膚筋炎、又は移植拒絶反応である、請求項51記載の方法。

【請求項55】

前記加齢に伴う疾患が、癌、肥満症、II型糖尿病、自己免疫疾患、循環器疾患、又は神経変性である、請求項51記載の方法。

【請求項56】

細胞を、有効量の請求項1又は28記載の化合物と接触させることを含む、キナーゼが発現している細胞においてキナーゼを阻害する方法。

【請求項57】

前記キナーゼが、mTOR、DNA-PK、若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせである、請求項56記載の方法。

【請求項58】

有効量の、請求項1又は28記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、キナーゼ経路の阻害によって、治療することが可能な又は予防することが可能な状態を、治療する又は予防する方法。

【請求項59】

前記キナーゼ経路が、mTOR/PI3K/Akt経路である、請求項58記載の方法。

【請求項60】

前記状態が、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病；乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、又は前立腺癌；神経膠芽腫；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神経内分泌腫瘍；頭頸部腫瘍；肉腫；PTEN、TSC1、TSC2、NF1、AMPK、LKB1、VHL又はPKD1の遺伝子異常に直接又は間接的に起因する腫瘍症候群；カウデン病、カウデン症候群、カウデン様症候群、パナヤン・ゾナナ症候群、パナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、レルミット・デュクロ病、子宮内膜癌、結節性硬化症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症1型、ポイツ・ジェガス症候群、腎細胞癌、フォンヒッペル・リングウ病、プロテウス症候群、又は多発性嚢胞腎疾患；関節リウマチ；リウマチ性脊椎炎；変形性関節症；痛風；喘息、気管支炎；アレルギー性鼻炎；慢性閉塞性肺疾患；嚢胞性線維症；炎症性腸疾患；過敏性腸症候群；粘液性大腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；ハンチントン病；胃炎；食道炎；肝炎；膵炎；腎炎；多発性硬化症；エリテマトーデス；アテローム性動脈硬化；血管形成術後の再狭窄；左室肥大；心筋梗塞；脳卒中；心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓及び脳の虚血性損傷；急性又は慢性臓器移植拒絶反応；移植用臓器の保存；臓器不全又は肢の損失；移植片対宿主病；内毒素性ショック；多臓器不全；乾癬；火、化学薬品又は放射線に曝されたことによる熱傷；湿疹；皮膚炎；皮膚移植；虚血；手術又は外傷と関連した虚血性状態；てんかん；アルツハイマー病；パーキンソン病；細菌又はウイルス感染に対する免疫応答；悪液質；血管新生性又は増殖性疾患である、請求項58記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本願は、米国特許仮出願番号第61/108,627号（2008年10月27日出願）の利益を主張し、これらの内容は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている。

【0002】

（1. 分野）

特定のヘテロアリアル化合物、1以上のそのような化合物の有効量を含む組成物、並びに有効量のテロアリアル化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む、癌、炎症性状態、免疫学的状態、代謝状態、及びキナーゼ経路の阻害によって治療可能な、又は予防可能な状態を治療する又は予防するための方法を、本明細書中に提供する。

【背景技術】

【0003】

（2. 背景）

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との間の関係は、20年以上の間知られている。したがって、プロテインキナーゼは、薬物標的の非常に重要な群となっている。Cohenの文献、*Nature*, 1:309-315 (2002)を参照されたい。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、癌、並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患など、多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献、*Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001)を参照されたい。

【0004】

プロテインキナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす、広くかつ多様な酵素のファミリーである。プロテインキナーゼは、その標的タンパク質に応じて、ポジティブ又はネガティブな調節効果を及ぼし得る。プロテインキナーゼは、限定はされないが、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス、及び血管新生などの細胞機能を調節する特定のシグナル経路に参与する。細胞シグナル伝達の機能不全は、多くの疾患と関連しており、その最も特徴付けられるものには、癌及び糖尿病を含む。サイトカインによるシグナル伝達の制御、並びにシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子との関連は、十分に実証されている。同様に、糖尿病及び関連の状態と、調節解除されたプロテインキナーゼレベルとの間の関連も示されている。例えば、Sridharらの文献、*Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353 (2000)を参照されたい。また、ウイルス感染及びそれと関連の状態も、プロテインキナーゼの制御と関係している。Parkらの文献、*Cell* 101(7):777-787 (2000)。

【0005】

プロテインキナーゼは、それらが標的とするアミノ酸（セリン/スレオニン、チロシン、リジン及びヒスチジン）の同一性に基づいて、広範なグループに分けることができる。例えば、チロシンキナーゼには、増殖因子などの受容体型チロシンキナーゼ（RTK）、及びsrcキナーゼファミリーなどの非受容体型チロシンキナーゼを含む。また、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）などの、チロシン及びセリン/スレオニンの両方を標的とする二重特異的プロテインキナーゼもある。

【0006】

プロテインキナーゼは、代謝、細胞増殖、細胞分化及び細胞生存を含むほとんど全ての細胞プロセスを調節するので、これらは、種々の疾患状態に対する治療的介入の魅力的な標的となっている。例えば、プロテインキナーゼが中心的役割を果たす細胞周期制御及び血管新生は、限定はされないが、癌、炎症性疾患、異常血管新生及びそれと関連の疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性症、糖尿病、肥満症並びに疼痛などの多数の疾患状態と関連する細胞プロセスである。

【0007】

プロテインキナーゼは、癌の治療のための魅力的な標的となっている。Fabbroらの文献、*Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98 (2002)。ヒト悪性腫瘍の発生におけるプロテインキナーゼの関与は、以下によって起こり得ることが提示されている：(1) ゲノム再配列（例えば、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL）、(2) 構成的活性型キナーゼ活性をも

10

20

30

40

50

たらず変異、例えば、急性骨髄性白血病及び胃腸腫瘍など、(3) 癌遺伝子の活性化又は腫瘍抑制機能の喪失による、キナーゼ活性の調節解除、例えば、癌遺伝子RASによる癌におけるものなど、(4) 過剰発現によるキナーゼ活性の調節解除、EGFRの場合のもの、及び(5) 新生物表現型の発達及び維持の一因となり得る、増殖因子の異所発現。Fabbroらの文献、Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002)。

【0008】

プロテインキナーゼ経路の複雑さ、並びに様々なプロテインキナーゼとキナーゼ経路の中の、及びそれらの間の、関係及び相互作用の複雑性の解明は、複数のキナーゼ又は複数のキナーゼ経路上の有益な活性を有する、プロテインキナーゼの修飾因子、制御因子又は阻害剤として作用することができる医薬品を開発することの重要性を強調している。したがって、新規キナーゼ修飾因子に対する必要性は依然として存在している。

10

【0009】

mTOR (哺乳動物ラパマイシン標的) と命名されたタンパク質 (これは、FRAP、RAFTI又はRAP1とも呼ばれる) は、2549アミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、細胞成長及び細胞増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において、最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)。mTORは2種類の複合体、mTORC1及びmTORC2で存在する。mTORC1は、ラパマイシン類似体 (テムシロリムス又はエベロリムスなど) に感受性があり、mTORC2は、概して、ラパマイシン非感受性である。いくつかのmTOR阻害剤が、癌治療の臨床試験において、評価されたか又は評価中である。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌における使用が認可され、エベロリムスは、2009年に、血管内皮増殖因子受容体阻害剤において進行した腎細胞癌患者に対して認可された。加えて、シロリムスは、腎臓移植拒絶反応の予防として、1999年に認可された。これらのmTORC1化合物の興味深いが限定的な臨床上的成功は、癌及び移植拒絶反応の治療におけるmTOR阻害剤の有用性、並びにmTORC1及びmTORC2の両方の阻害活性を有する化合物への高い有望性を示している。

20

【0010】

本願の第2節中のいずれの文献の引用又は特定も、該文献が本願の先行技術であるとの承認として解釈されるものではない。

【発明の概要】

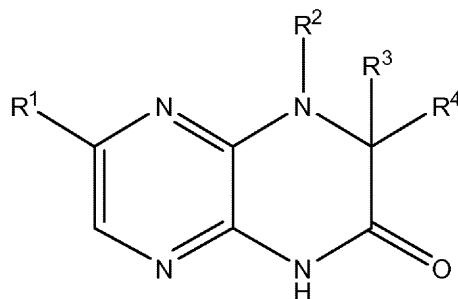
【0011】

30

(3. 概要)

下記式(I)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及びプロドラッグを本明細書中に提供する。

【化1】



(I)

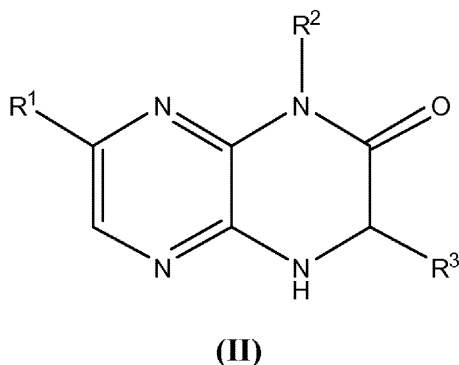
40

式中、R¹ ~ R⁴ は、本明細書中に規定される。

【0012】

更に、下記式(II)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及びプロドラッグを本明細書中に提供する。

【化2】



10

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書中に規定される。

【0013】

式(I)及び(II)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、水和物、立体異性体、互変異性体、若しくはプロドラッグ（各々は本明細書中、「ヘテロアリアル化合物」と呼ばれる。）は、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、及び心血管状態、並びにキナーゼ経路の阻害によって治療可能な、又は予防可能な状態を、治療する又は予防するのに有用である。一実施態様において、キナーゼ経路は、mTOR/PI3K/Akt経路である。別の実施態様において、キナーゼ経路は、PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PK経路である。

20

【0014】

更に、有効量のヘテロアリアル化合物を含む組成物、並びに有効量のヘテロアリアル化合物及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物を本明細書中に提供する。該組成物は、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、又は心血管状態、及びキナーゼ経路（一実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路）の阻害によって治療可能な、又は予防可能な状態を、治療する又は予防するのに有用である。

30

【0015】

更に、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、又は心血管状態、及びキナーゼ経路（一実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路）の阻害によって治療可能な、又は予防可能な状態を、治療する又は予防するための方法を本明細書中に提供し、該方法は、有効量のヘテロアリアル化合物を、治療又は予防を必要とする患者に投与することを含む。

【0016】

また、キナーゼが発現している細胞において、該キナーゼを阻害する方法も本明細書中に提供し、該方法は、該細胞を、有効量の本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物と接触させることを含む。一実施態様において、該キナーゼは、mTOR、DNA-PK若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせである。

40

【0017】

本実施態様は、詳細な説明、及び非限定的実施態様を例示することを意図している実施例を参照することによって、より完全に理解することができる。

【発明を実施するための形態】

【0018】

(4. 詳細な説明)

(4.1 定義)

「アルキル」基は、1~10の炭素原子、典型的には、1~8の炭素、又はいくつかの実施態様においては、1~6、1~4若しくは2~6の炭素原子を有する、飽和した、部分的に飽和した又は非飽和の、直鎖若しくは分枝の非環式炭化水素である。代表的なアルキル基を挙

50

げると、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル及び-n-ヘキシルがあり；一方、飽和分枝アルキルを挙げると、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどがある。非飽和アルキル基の例を挙げると、特に、ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ があるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されるか又は非置換であってよい。

【0019】

「シクロアルキル」基は、任意に1~3のアルキル基で置換され得る単一の環又は複数の縮合若しくは架橋環を有する、飽和した、部分的に飽和した又は非飽和の、炭素原子3~10の環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は、3~8環員を有するのに対し、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、3~5、3~6、又は3~7の範囲である。そのようなシクロアルキル基を例として挙げると、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、又は例えば、アダマンチルなどの、複数の若しくは架橋した環構造がある。非飽和シクロアルキル基の例を挙げると、特に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルがある。シクロアルキル基は、置換されるか又は非置換であってよい。そのような置換シクロアルキル基を例として挙げると、シクロヘキサノンなどがある。

【0020】

「アリール」基は、単環（例えば、フェニル）又は複数の縮合環（例えば、ナフチル又はアントリル）を有する、炭素原子6~14の芳香族炭素環基である。いくつかの実施態様において、アリール基は、炭素6~14を含み、他においては、基の環部分に6~12又は6~10の炭素原子を含む。特定のアリールを挙げると、フェニル、ピフェニル、ナフチルなどがある。アリール基は、置換されるか又は非置換であってよい。また語句「アリール基」には、縮合芳香族-脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含む基も含まれる。

【0021】

「ヘテロアリール」基は、ヘテロ芳香族環系の環原子として、1~4のヘテロ原子を有するアリール環系であり、残りの原子は炭素原子である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、環原子5~6を含み、他においては、基の環部分に6~9又は6~10の原子を含む。適当なヘテロ原子を挙げると、酸素、硫黄及び窒素がある。特定の実施態様において、ヘテロアリール環系は、単環式又は二環式である。非限定的例を挙げると、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル（例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン）、インドリル、アザインドリル（例えば、ピロピリジル又は1H-ピロ[2,3-b]ピリジル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンゾイミダゾリル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル及びキナゾリニル基などの基があるが、これらに限定されない。

【0022】

「ヘテロシクリル」は、1~4の環炭素原子が独立に、O、S及びNからなる群のヘテロ原子と置き換えられている、芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる。）又は非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、3~10環員を含むのに対し、他のそのような基は、3~5、3~6又は3~8環員を有する。またヘテロシクリル

10

20

30

40

50

は、任意の環原子（すなわち、ヘテロシクリル環の任意の炭素原子又はヘテロ原子）で他の基に結合され得る。ヘテロシクロアルキル基は、置換されるか又は非置換であってよい。ヘテロシクリル基は、非飽和の、部分的に飽和した及び飽和した環系、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル及びイミダゾリジニル基などを包含する。語句ヘテロシクリルには、縮合芳香族及び非芳香族基、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキサソリルなどを含むものを含む、縮合環種がある。該語句には、限定はされないが、キヌクリジルなど、ヘテロ原子を含む架橋多環式環系も含まれる。ヘテロシクリル基の代表的な例を挙げると、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ペペリジル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、ホモペペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル（ピロロピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル（アザベンゾイミダゾリル；例えば、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、及びテトラヒドロキノリニル基があるが、これらに限定されない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、限定はされないが、例えば、下記に記載されるものなどの様々な置換基で、2、3、4、5若しくは6位置換された又は二置換されたピリジル又はモルホリニル基など、一置換又は複数置換されていてよい。

【0023】

「シクロアルキルアルキル」基は、式：-アルキル-シクロアルキルの基であり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上に規定されている。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル、シクロアルキル、又はアルキルとシクロアルキル部の両方で置換されてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基を挙げると、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、及びシクロヘキシルプロピルがあるが、これらに限定されない。代表的な置換シクロアルキルアルキル基は、一置換又は複数置換されていてよい。

【0024】

「アラルキル」基は、式：-アルキル-アリールの基であり、式中、アルキル及びアリールは、上に規定されている。置換アラルキル基は、基のアルキル、アリール、又はアルキルとアリール部の両方で置換されていてよい。代表的なアラルキル基を挙げると、ベンジル及びフェネチル基、並びに4-エチル-インダニルなどの縮合(シクロアルキルアリール)アルキル基があるが、これらに限定されない。

【0025】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式：-アルキル-ヘテロシクリルの基であり、式中、

10

20

30

40

50

アルキル及びヘテロシクリルは、上に規定されている。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル、ヘテロシクリル、又はアルキルとヘテロシクリル部の両方で置換されていてよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基を挙げると、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピルジン-3-イルメチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルがあるが、これらに限定されない。

【0026】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【0027】

「ヒドロキシアルキル」基は、1以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【0028】

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)であり、式中、アルキルは、上に規定されている。

【0029】

「アルコシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)であり、式中、アルキルは、上に規定されている。

【0030】

「アミノ」基は、式： $-NH_2$ の基である。

【0031】

「アルキルアミノ」基は、式： $-NH$ -アルキル又は $-N$ (アルキル)₂の基であり、式中、各アルキルは独立に、上に規定されたものである。

【0032】

「カルボキシ」基は、式： $-C(O)OH$ の基である。

【0033】

「アミノカルボニル」基は、式： $-C(O)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(O)NH(R^{\#})$ 又は $-C(O)NH_2$ の基であり、式中、各 $R^{\#}$ は独立に、置換又は非置換の、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル又は本明細書中に規定されるヘテロシクリル基である。

【0034】

「アシルアミノ」基は、式： $-NHC(O)(R^{\#})$ 又は $-N$ (アルキル) $C(O)(R^{\#})$ の基であり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立に、上に規定されたものである。

【0035】

「アルキルスルホニルアミノ」基は、式： $-NHSO_2(R^{\#})$ 又は $-N$ (アルキル) $SO_2(R^{\#})$ の基であり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は、上に規定されている。

【0036】

「尿素」基は、式： $-N$ (アルキル) $C(O)N(R^{\#})_2$ 、 $-N$ (アルキル) $C(O)NH(R^{\#})$ 、 $-N$ (アルキル) $C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(O)NH(R^{\#})$ 又は $-NH(CO)NHR^{\#}$ の基であり、式中、各アルキル及び $R^{\#}$ は独立に、上に規定されたものである。

【0037】

一実施態様において、本明細書中に記載の基が、「置換された」と記載される場合、それらは、任意の適切な置換基(単数)又は置換基(複数)で置換され得る。置換基の例は、本明細書中に開示される例示的化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、プロモ又はフルオロ)；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナト；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコシアミン；アラルコシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアナート；イソチオシアナート；シアナート；チオシアナート

10

20

30

40

50

；酸素 (=O)；B(OH)₂、O(アルキル)アミノカルボニル；シクロアルキル（これは、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）であってよい。）；又はヘテロシクリル（これは、単環式又は縮合若しくは非縮合多環式（例えば、ピロリジル、ペペリジル、ペペラジニル、モルホリニル又はチアジニル）であってよい。）；単環式又は縮合若しくは非縮合多環式アリール又はヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル又はベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；及びヘテロシクリルアルコキシである。

10

【0038】

本明細書中に使用される用語「医薬として許容し得る塩」とは、無機酸及び無機塩基、並びに有機酸及び有機塩基を含む、医薬として許容し得る無毒性の酸又は塩基から製造される塩を指す。適当な医薬として許容し得るヘテロアリール化合物の塩基付加塩を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから製造される有機塩があるが、これらに限定されない。適当な無毒性酸を挙げると、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸があるが、これらに限定されない。特定の無毒性酸を挙げると、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸がある。したがって、特定の塩の例には、塩酸塩及びメシル酸塩が含まれる。他のものも当該分野で周知である。「レミントンの薬剤科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」第18版、Mack Publishing, Easton PA (1990)又はRemingtonの文献：「薬学の科学と実践 (The Science and Practice of Pharmacy)」第19版、Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照されたい。

20

30

【0039】

特に明記しない限り、本明細書中に使用される用語「包接体」とは、その中に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒又は水）を有する種（例えば、チャンネル）を含む結晶格子、又はヘテロアリール化合物がゲスト分子である結晶格子の形態のヘテロアリール化合物又はその塩を指す。

【0040】

特に明記しない限り、本明細書中に使用される用語「溶媒和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的な又は非化学量論的な量の溶媒を、更に含むヘテロアリール化合物又はその塩を指す。一実施態様において、溶媒和物は水和物である。

40

【0041】

特に明記しない限り、本明細書中に使用される用語「水和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的な又は非化学量論的な量の水を、更に含むヘテロアリール化合物又はその塩を指す。

【0042】

特に明記しない限り、本明細書中に使用される用語「プロドラッグ」とは、生物学的条件下（インビトロ又はインビボ）で、加水分解、酸化又はその他の方法で反応して、活性化合物、特に、ヘテロアリール化合物を提供することができるヘテロアリール化合物誘導体を指す。プロドラッグの例を挙げると、例えば、生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバマート、生体加水分解性カルボナート、生体加水分解

50

性ウレイド及び生体加水分解性ホスファート類似体などの、生体加水分解性部位を含むヘテロアリアル化合物の誘導体及び代謝物があるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、分子上に存在するいずれかのカルボン酸部位をエステル化することによって都合よく形成される。典型的に、プロドラッグは周知の方法、例えば、「パーガーの医薬品化学と新薬の発見 (Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」第6版、(Donald J. Abraham編集、2001, Wiley)、及び「プロドラッグの設計と応用 (Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard編集、1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)に記載されるものを使用して製造することができる。

10

【0043】

特に明記しない限り、本明細書中に使用される用語「立体異性体」又は「立体異性体として純粋な」とは、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、ヘテロアリアル化合物の一立体異性体を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まないことになる。2つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体として純粋な化合物は、約80重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約20重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約90重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約10重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約95重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約5重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約3重量%より少ない該化合物の他の立体異性体を含む。ヘテロアリアル化合物はキラル中心を有することができ、かつラセミ化合物、特定の鏡像異性体又はジアステレオマー、及びそれらの混合物として生じ得る。そのような全ての異性体形態は、それらの混合物を含む本明細書中に開示される実施態様内に含まれる。そのようなヘテロアリアル化合物の立体異性体として純粋な形態の使用、並びにこうした形態の混合物の使用は、本明細書中に開示される実施態様によって包含される。例えば、等量又は非等量の特定のヘテロアリアル化合物の鏡像異性体を含む混合物を、本明細書中に開示される方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成されるか、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤などの標準的な技術を使用して分割され得る。例えば、Jacques, J.らの文献、「鏡像異性体、ラセミ体及び分割 (Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L.の文献、「炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H.の文献、「分割剤及び光学分割の表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」p.268 (E.L. Eliel編集、Univ.of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

20

30

【0044】

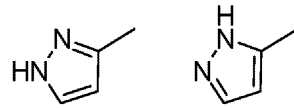
また、ヘテロアリアル化合物は、E及びZ異性体又はそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はそれらの混合物を含み得ることに留意すべきである。特定の実施態様において、ヘテロアリアル化合物は、シス又はトランス異性体として単離される。別の実施態様において、ヘテロアリアル化合物は、シス及びトランス異性体の混合物である。

40

【0045】

「互変異性体」は、互いに平衡にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境によって決定し、例えば、該化合物が固体であるか、又は有機溶液若しくは水溶液中にあるのかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは下記の異性体形態を示し、これらは、互いに互変異性体と呼ばれる。

【化3】



【0046】

当業者には容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が、互変異性を示すことができ、かつ式(I)及び式(II)の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内にある。

【0047】

ヘテロアリアル化合物は、1以上の原子で非天然の比率の原子の同位体を含むことができることに留意すべきである。例えば、該化合物は、放射性同位元素、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、硫黄-35(^{35}S)又は炭素-14(^{14}C)などで放射標識することができるか、又は重水素(^2H)、炭素-13(^{13}C)又は窒素-15(^{15}N)などによって同位体的に濃縮することができる。本明細書中に使用される「アイソトポログ(isotopologue)」は、同位体的に濃縮された化合物である。用語「同位体的に濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮された」とはまた、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含んでいる化合物を指す。用語「同位体組成」とは、特定の原子に対する各同位体の存在量を指す。放射標識し、同位体的に濃縮された化合物は、治療薬(例えば、癌及び炎症の治療薬)、研究用試薬(例えば、結合アッセイ試薬)、及び診断薬(例えば、インビボ用イメージング剤)として有用である。本明細書中に記載されるヘテロアリアル化合物の全ての同位体変化は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書中に提供される実施態様の範囲内に包含されることを意図する。いくつかの実施態様において、ヘテロアリアル化合物のアイソトポログを提供し、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13又は窒素-15濃縮されたヘテロアリアル化合物である。

【0048】

本明細書中に使用される「治療すること」とは、障害若しくは疾患に関連する症状の全部若しくは一部の軽減、又はそれらの症状の更なる進行若しくは悪化の遅延若しくは停止、又は疾患若しくは障害の発症の危険がある患者における、該疾患若しくは障害の予防若しくは予防法を意味する。

【0049】

ヘテロアリアル化合物に関連する用語「有効な量」とは、障害若しくは疾患に関連する症状の全部若しくは一部を軽減すること、又はそれらの症状の更なる進行若しくは悪化を遅らせること若しくは停止させること、あるいは本明細書中に開示される疾患又は障害、例えば、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、又は心血管状態、及びキナーゼ経路、例えば、mTOR/PI3K/Akt経路の阻害によって治療可能な、又は予防可能な状態の発症の危険がある対象において、該疾患若しくは障害を予防すること若しくは予防方法を提供することが可能な量を意味する。一実施態様において、有効量のヘテロアリアル化合物は、例えば、インビボ又はインビトロにおいて、細胞内のキナーゼを阻害する量である。一実施態様において、該キナーゼは、mTOR、DNA-PK、PI3K又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様において、有効量のヘテロアリアル化合物は、未処理の細胞におけるキナーゼ活性に対して、細胞内キナーゼを10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は99%阻害する。例えば、医薬組成物中のヘテロアリアル化合物の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることができ；例えば、経口及び非経口投与の両方についての単位用量において、対象の体重の約0.005mg/kg～患者の体重の約100mg/kgとすることができる。当業者には明らかであるように、有効量の本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物は、治療されている徴候によって変化し得ることが予想される。例えば、炎症性状態に罹患している、又はその危険のある患者を治療するためのヘテロアリアル化合物の有効量は、異なる障害、例えば、癌又は

10

20

30

40

50

代謝障害に罹患している、又はその危険のある患者を治療するためのヘテロアリアル化合物の有効量と比べて異なるであろう。

【0050】

用語「患者」とは、限定はされないが、動物、例えば、雌ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどを含む動物、一実施態様においては、哺乳動物、別の実施態様においては、ヒトを含む。

【0051】

用語「癌」とは、周囲の組織に浸潤し、新しい身体部位に転移することができる細胞の増殖によって特徴付けられる、様々な悪性新生物のいずれかを指す。良性及び悪性腫瘍のどちらも、それらが見出される組織の種類に従って分類される。例えば、線維腫は、線維性結合組織の新生物であり、メラノーマは、色素（メラニン）細胞の異常成長である。例えば、皮膚、気管支及び胃の上皮組織由来の悪性腫瘍は、細胞癌と呼ばれる。胸部、前立腺及び結腸に見出されるような腺上皮組織の悪性腫瘍は、腺癌として知られる。例えば、筋肉、軟骨、リンパ組織、及び骨などの結合組織の悪性増殖は、肉腫と呼ばれる。リンパ腫及び白血病は、白血球細胞において生じる悪性腫瘍である。転移のプロセスを通じて、身体の他の領域への腫瘍細胞の遊走は、当初の出現部位から離れた領域において、新生物を確立する。骨組織は、悪性腫瘍の転移の最も好発部位の1つであり、全ての癌の場合の約30%で生じる。悪性腫瘍の中で、肺癌、乳癌、前立腺癌などは、骨に転移しやすいことが特に知られている。

10

20

【0052】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長との関連において、特に、原発性若しくは続発性腫瘍の出現遅延、原発性若しくは続発性腫瘍の発育抑制、原発性若しくは続発性腫瘍の発生低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行によって、阻害を評価することができる。極端にいうと、完全な阻害とは、本明細書中で、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連し、用語「予防」には、臨床的に明らかな新生物の発生を完全に予防するか、又は危険性のある個人において、前臨床的に明らかな新生物のステージの発生を予防することのいずれかを含む。また、この定義によって、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞の悪性細胞への進行の停止若しくは逆行が包含されることを意図する。これは、新生物発達の危険のあるものの予防的治療を含む。

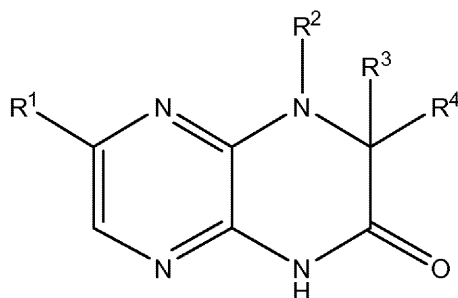
30

【0053】

(4.2 ヘテロアリアル化合物)

下記式(1)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、及びプロドラッグを本明細書中に提供する。

【化4】



(I)

40

式中：R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリアル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり；

R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換

50

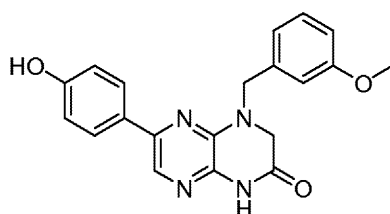
若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立に、H、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであるか、又は R^3 及び R^4 は、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

又は R^2 、並びに R^3 及び R^4 の1つは、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

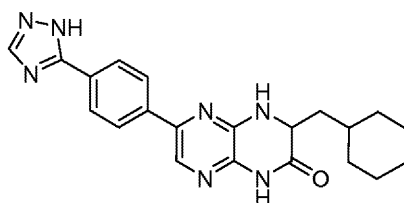
但し、該化合物が、下記に示す化合物、すなわち：

【化5】



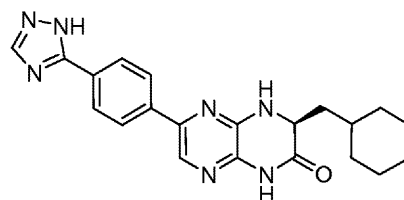
6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

【化6】



6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；又は

【化7】



(R)-6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンではないことを条件とする。

【0054】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^1 は、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。

いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル（例えば、メチル）、置換又は非置換ヘテロシクリル（例えば、置換又は非置換トリアゾリル若しくはピラゾリ

10

20

30

40

50

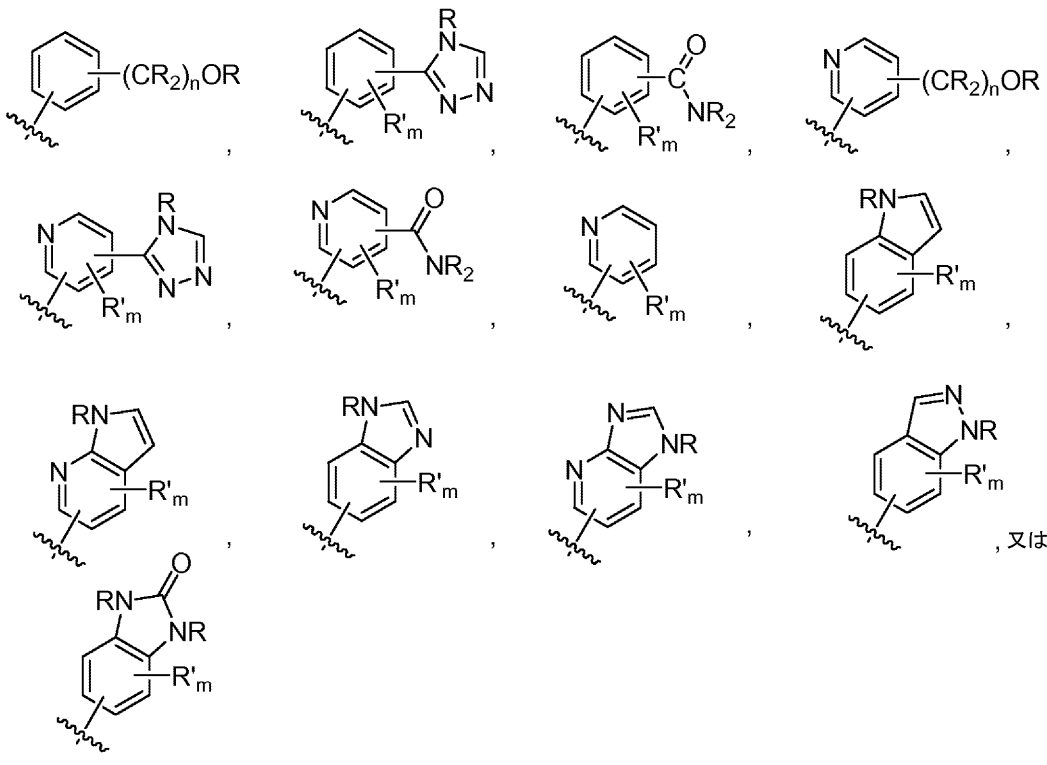
ル)、ハロゲン(例えば、フッ素)、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシプロピル)、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである。別の実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換トリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂(式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。)からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである。更に別の実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂(式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。)からなる基から独立に選択される、1以上の置換基でそれぞれ任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

10

【0055】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、R¹は、下記であり、

【化8】



20

30

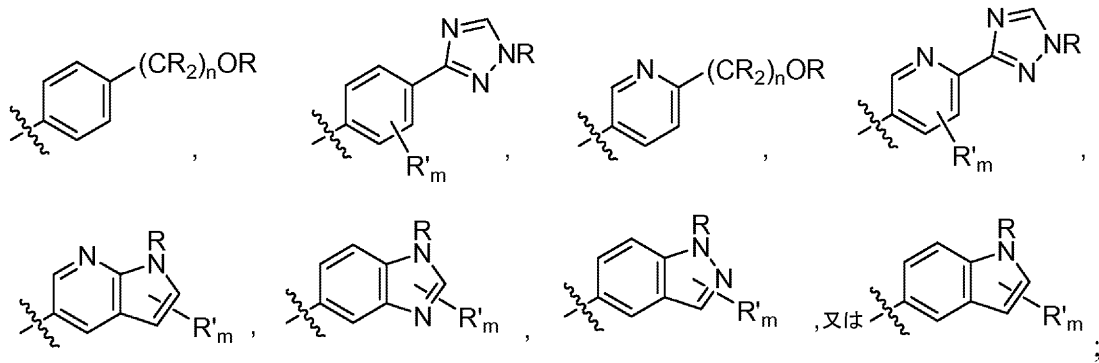
式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり; R'は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、-OR、又は-NR₂であり; mは、0~3であり; かつnは、0~3である。いずれの置換基R'も、縮合環系のいずれかの環の、任意の適当な原子に結合し得ることが、当業者には理解されるであろう。また、R¹の結合している結合(波線と交差して表される)は、縮合環系のいずれかの環における、いずれかの原子に結合し得ることが、当業者には理解されるであろう。

40

【0056】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、R¹は、下記であり、

【化9】



10

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり； R' は、各存在において独立に、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は $-NR_2$ であり； m は、0~3であり；かつ n は、0~3である。

【0057】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、H、置換若しくは非置換 C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-アリアル、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル-シクロアルキルである。例えば、 R^2 は、それぞれ任意に置換された、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C_{1-4} アルキル)-フェニル、(C_{1-4} アルキル)-シクロプロピル、(C_{1-4} アルキル)-シクロブチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロペンチル、(C_{1-4} アルキル)-シクロヘキシル、(C_{1-4} アルキル)-ピロリジル、(C_{1-4} アルキル)-ピペリジル、(C_{1-4} アルキル)-ピペラジニル、(C_{1-4} アルキル)-モルホリニル、(C_{1-4} アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C_{1-4} アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

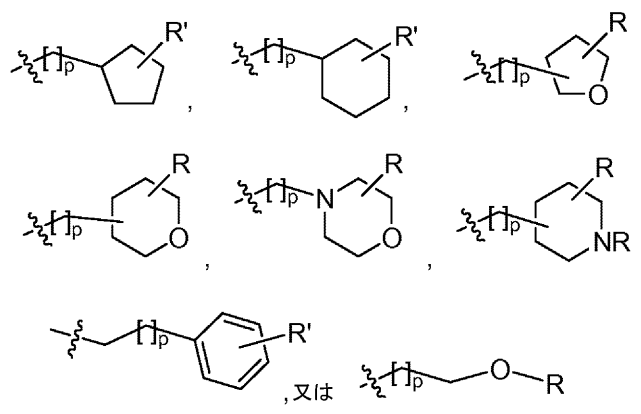
20

【0058】

別の実施態様において、 R^2 は、H、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル)(OR)、

30

【化10】



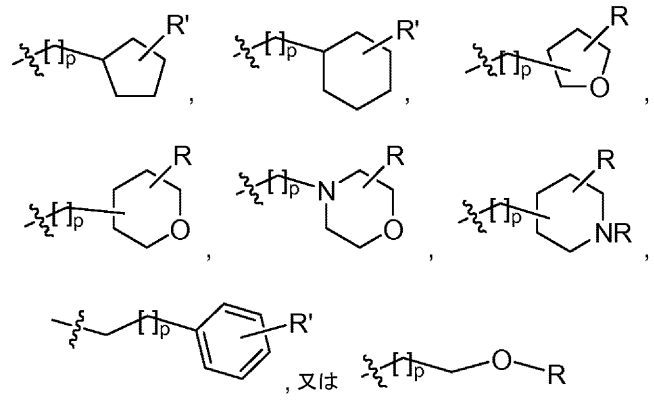
40

であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）であり； R' は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）であり；かつ p は、0~3である。

【0059】

そのような実施態様において、 R^2 は、H、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル)(OR)、

【化 1 1】



10

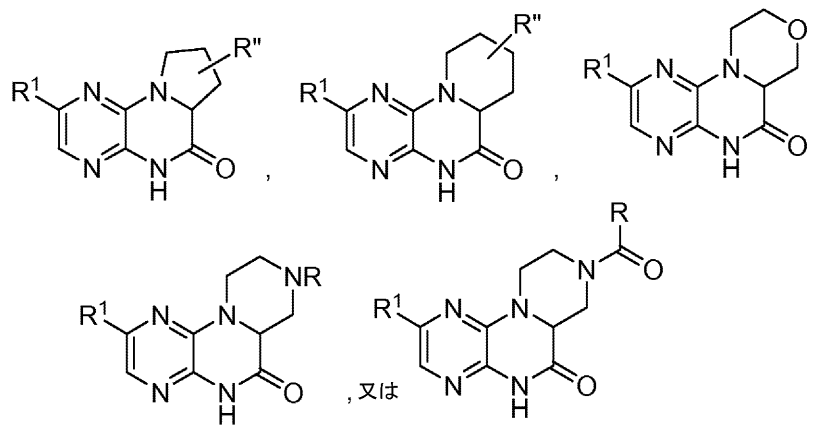
であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；R'は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換 C_{1-2} アルキルであり；かつpは、0~1である。

【0060】

式(1)の化合物のいくつかの他の実施態様において、 R^2 、並びに R^3 及び R^4 の1つが、それらが結合される原子とともに、置換又は非置換ヘテロシクリルを形成する。例えば、いくつかの実施態様において、式(1)の化合物は、下記であり、

20

【化 1 2】



30

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；R'は、H、OR、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルであり；かつ R^1 は、本明細書中に規定されるものである。

【0061】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 は、どちらもHである。他において、 R^3 及び R^4 の1つは、Hであり、他方は、H以外である。更に他において、 R^3 及び R^4 の1つは、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）であり、他方は、Hである。更に他において、 R^3 及び R^4 の両方とも、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である。

40

【0062】

そのようないくつかの上記実施態様において、 R^1 は、置換若しくは非置換アリアル、又は置換若しくは非置換ヘテロアリアルである。例えば、 R^1 は、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基か

50

ら独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである。他において、R¹は、シアノ、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノカルボニル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである。他において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂（式中、Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

【0063】

特定の実施態様において、式(1)の化合物は、本明細書中に示すR¹基、及び本明細書中に示すR²基を有する。

10

【0064】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、10 μMの濃度の化合物は、mTOR、DNA-PK、若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する。式(1)の化合物は、任意の適当なアッセイシステム、例えば、本明細書中の実施例に記載のものなどにおいて、上記キナーゼの阻害剤であることが示され得る。

【0065】

式(1)の化合物のいくつかの実施態様において、該化合物は以下である：

6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

20

6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

30

；
6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

40

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジ

50

- ヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-ヒドロキシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(2-メトキシエチル)-6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンゾニトリル ;
- 5-(8-(トランス-4-メトキシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1R,3S)-3-メトキシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1S,3R)-3-メトキシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1R,3R)-3-メトキシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-((1S,3S)-3-メトキシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)

-)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インドール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インドール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 10
- 4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(4-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 20
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 30
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 40
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 4-(シクロプロピルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ; 50

- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン ;
- (R)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(1H-インダゾール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-メトキシエチル)-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-エチル-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;

10

20

30

40

50

- 4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(2-メトキシエチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-6-メチルピコリノニトリル ;
- 6-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシアセチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 4-(シクロペンチルメチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シクロペンチルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-ネオペンチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソブチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-メチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(3aS,2R)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2R,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aS)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン ;

10

20

30

40

50

- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペリジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェネチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェニル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-[6-(1-ヒドロキシ-イソプロピル)-3-ピリジル]-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(2-アミノ-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン ;

10

20

30

40

50

- 6-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン；
- 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
- 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；又は
- 6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン。

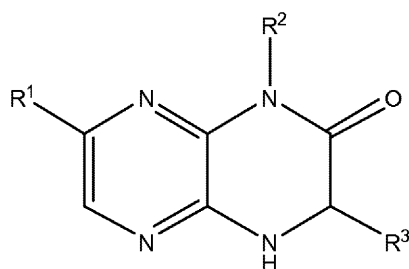
10

20

【0066】

更に、下記式(II)を有する化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、及びプロドラッグを本明細書中に提供する。

【化13】



(II)

30

式中：R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり；

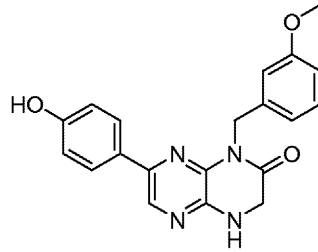
R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

R³は、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₈アルキルであり；

但し、式(II)の化合物が、下記7-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンでないことを条件とする。

40

【化 1 4】



【 0 0 6 7】

10

式(11)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。例えば、 R^1 は、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル（例えば、メチル）、置換又は非置換ヘテロシクリル（例えば、置換又は非置換トリアゾリル若しくはピラゾリル）、アミノカルボニル、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル（例えば、メチル）、置換又は非置換ヘテロシクリル（例えば、置換又は非置換トリアゾリル）、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシプロピル）、 $-OR$ 、及び $-NR_2$ （式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換 C_{1-8} アルキル、及び $-NR_2$ （式中、Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキルである。）からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

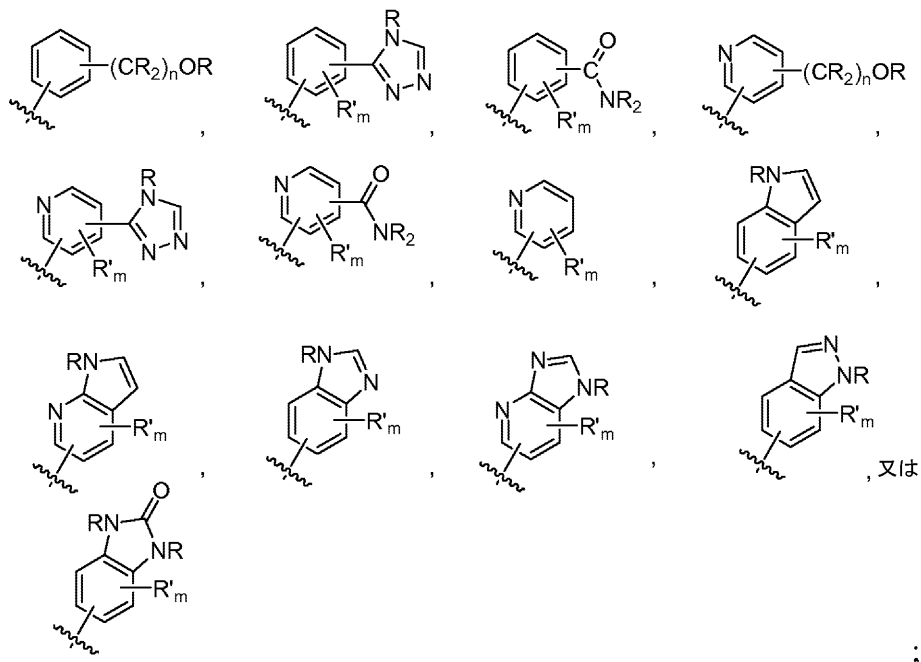
20

【 0 0 6 8】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、下記であり、

30

【化 1 5】



40

式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル（例えば、

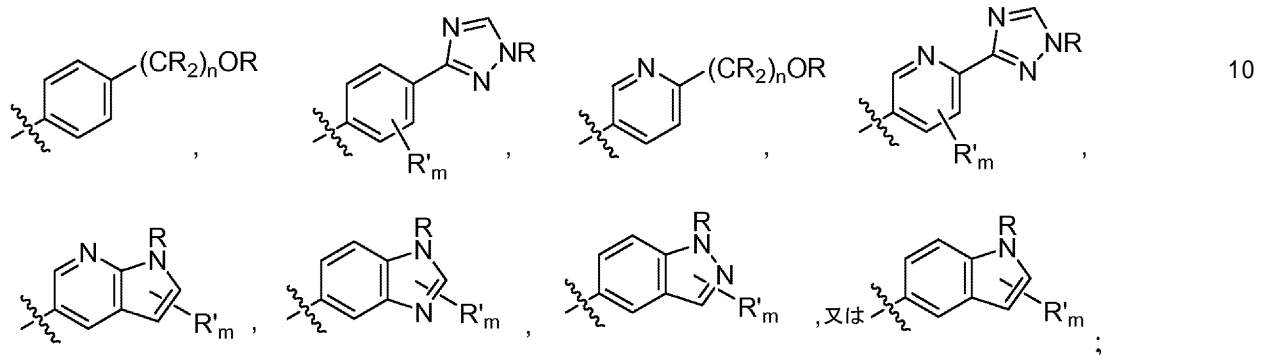
50

メチル)であり; R'は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、-OR、又は-NR₂であり; mは、0~3であり; かつnは、0~3である。いずれの置換基R'も、縮合環系のいずれかの環の、任意の適当な原子に結合し得ることが、当業者には理解されるであろう。

【0069】

式(II)の化合物のいくつかの実施態様において、R¹は、下記であり、

【化16】



式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルであり; R'は、各存在において独立に、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり; mは、0~3であり; かつnは、0~3である。

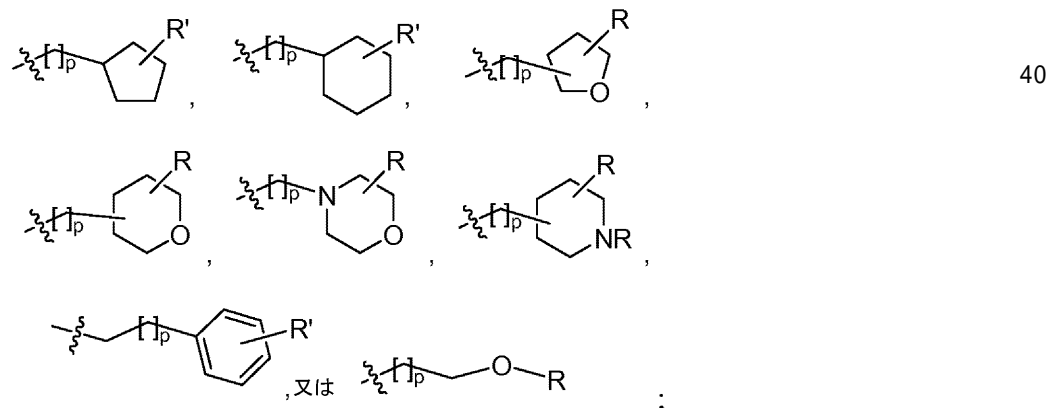
【0070】

式(II)の化合物のいくつかの実施態様において、R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル-シクロアルキルである。例えば、R²は、それぞれ任意に置換された、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C₁₋₄アルキル)-フェニル、(C₁₋₄アルキル)-シクロプロピル、(C₁₋₄アルキル)-シクロブチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロペンチル、(C₁₋₄アルキル)-シクロヘキシル、(C₁₋₄アルキル)-ピロリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペリジル、(C₁₋₄アルキル)-ピペラジニル、(C₁₋₄アルキル)-モルホリニル、(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C₁₋₄アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0071】

他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)、

【化17】



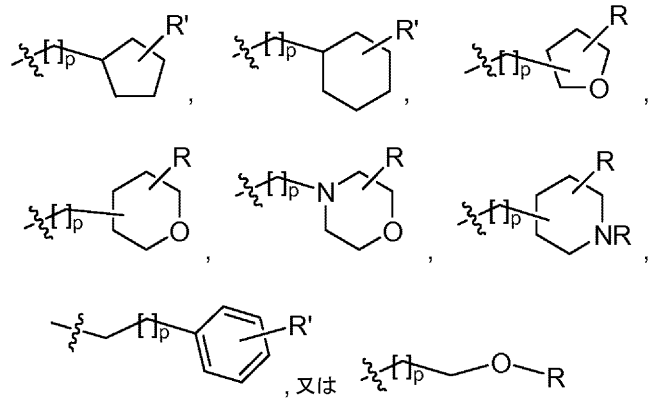
であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル(

例えば、メチル)であり; R'は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)であり; かつpは、0~3である。

【0072】

式(II)の化合物の他の実施態様において、R²は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)(OR)

【化18】



10

であり、式中、Rは、各存在において独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₂アルキルであり; R'は、各存在において独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換C₁₋₂アルキルであり; かつpは、0~1である。

20

【0073】

式(II)の化合物の他の実施態様において、R³は、Hである。

【0074】

いくつかのそのような本明細書中に記載の実施態様において、R¹は、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。例えば、R¹は、それぞれ任意に置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、R¹は、置換又は非置換C₁₋₈アルキル、置換又は非置換ヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたフェニルである。他において、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂(式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。)からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で置換されたピリジルである。更に他において、R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、及び-NR₂(式中、各Rは独立に、H、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキルである。)からなる基から独立に選択される、1以上の置換基で任意に置換された、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

30

40

【0075】

特定の実施態様において、式(II)の化合物は、本明細書中に示すR¹基、及び本明細書中に示すR²基を有する。

【0076】

式(II)の化合物のいくつかの実施態様において、10 μMの濃度の化合物は、mTOR、DNA-PK、PI3K、又はそれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する。式(II)の化合物は、任意の適当なアッセイシステム、例えば、本明細書中の実施例に記載のものなどにおいて、上記キナーゼの阻害剤であることが示され得る。

【0077】

式(II)の化合物のいくつかの実施態様において、該化合物は以下である：

50

- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-

10

20

30

40

50

- ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(8-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピリジン-1-オキシド ;
- 4-メチル-5-(7-オキソ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒ

- ドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピコリンアミド ;
- 5-(8-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル ;
- 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 5-(8-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド ;
- 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド ;
- 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-

- 3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)

-)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ;
- 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン ; 又は
- 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イ

ル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン。

【0078】

代表的な式(I)及び式(II)のヘテロアリアル化合物を、表1に示す。

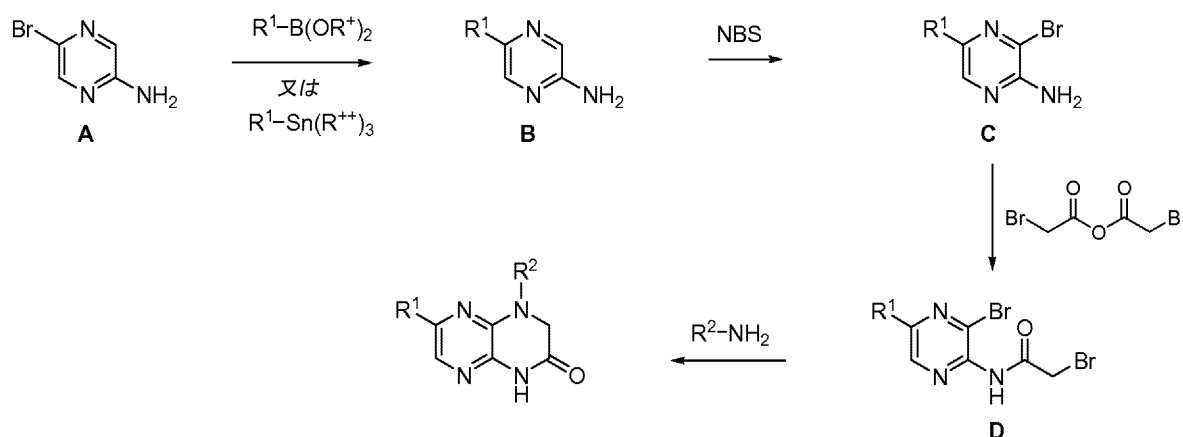
【0079】

(4.3 ヘテロアリアル化合物の製造方法)

ヘテロアリアル化合物は、従来の有機合成及び市販の材料を使用して、当業者によって製造することができる。例として、限定はされないが、ヘテロアリアル化合物は、下記に示されるスキーム1~9、並びに5.1節に示される実施例に沿って製造することができる。当業者は該例示的なスキーム及び実施例に示される手順を修正して、所望の生成物に到達し得ることに留意されたい。

【0080】

【化19】



スキーム1

式(I)の化合物の合成を、スキーム1に示す。5-プロモピラジン-2-アミンAから開始して、 R^1 基は、適切なボロン酸又はホウ酸エステル(R^+ は、Hであるか、又はホウ素原子及びそれらが結合される原子とともに環状ボロナートを形成する。)、パラジウム触媒(例えば、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタンなど)、溶媒(ジメチルホルムアミドなど)、及び塩基(炭酸ナトリウムなど)を使用して、スズキカップリングにより導入することができるか、又は別法として、適切なスタンナン(R^{++} は、 C_{1-4} アルキルである。)、パラジウム触媒(ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン又はパラジウム(dba)₂/トリ-*o*-トリルホスフィンなど)、及び溶媒(トリエチルアミンなどの塩基の添加を伴う又は伴わないジメチルホルムアミドなど)を用いて、スティルカップリング法を使用して導入することができる。スズキ反応及びスティル反応の、典型的な反応条件及び試薬は、本明細書中に見出すことができる(Rossiらの文献、Synthesis 15:2419-2440 (2004)、Buchwaldらの文献、Accounts of Chemical Research, 41:1461-1473 (2008)、Fuの文献、Accounts of Chemical Research, 41:1555-1564 (2008)、及びEchavarrenらの文献、Angew. Chem. Int. Ed., 43:4704-4734 (2004)、並びにそれらの参考文献も参照されたい。)。得られた R^1 アミノピラジンBを、NBS、又は他の標準的な臭素化条件を使用して臭素化し、臭素化中間体Cを得ることができ、次いで、これを二(プロモ酢酸)無水物と反応させて、アシル化中間体Dを得る。アミン塩基(例えば、トリエチルアミンなど)の存在下、適切な溶媒(アセトニトリルなど)中で加熱して、 R^2 置換基を、Dへのアミン付加、その後の閉環によって導入して、所望の生成物を得る。

【0081】

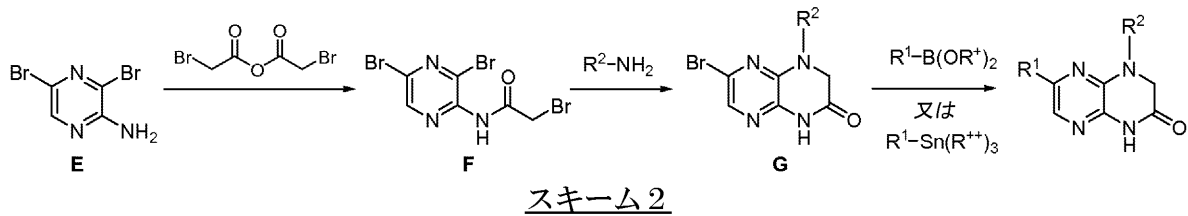
10

20

30

40

【化20】

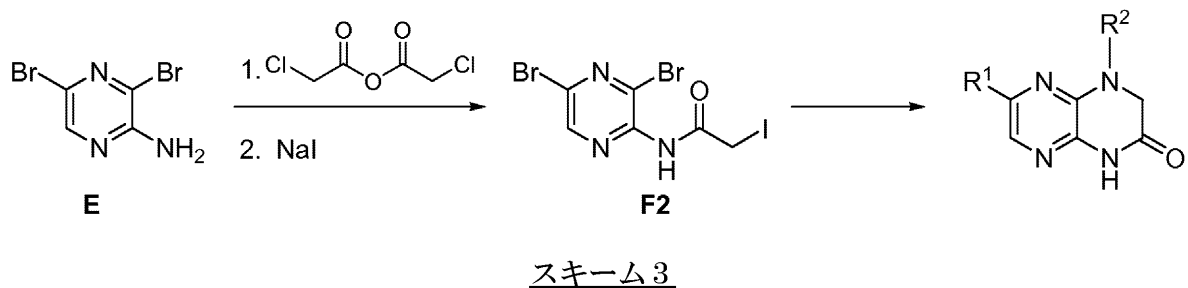


あるいは、スキーム2に示すように、3,5-ジブロモピラジン-2-アミンEを、上のように、二(プロモ酢酸)無水物で処理して中間体Fを得る。上記のように、R²置換基を、Fへのアミン付加、その後の閉環によって導入して、中間体Gを得る。次いで、上記方法を使用し、すなわち、スズカップリングにより、パラジウム触媒及び塩基の存在下で、適切なボロン酸又はホウ酸エステルを用いる反応によってか、又は別法として、上記スティルカップリング法を使用して、パラジウム触媒の存在下で、適切なスタンナンを用いる反応によって、R¹基を導入して、所望の生成物を得ることができる。

10

【0082】

【化21】



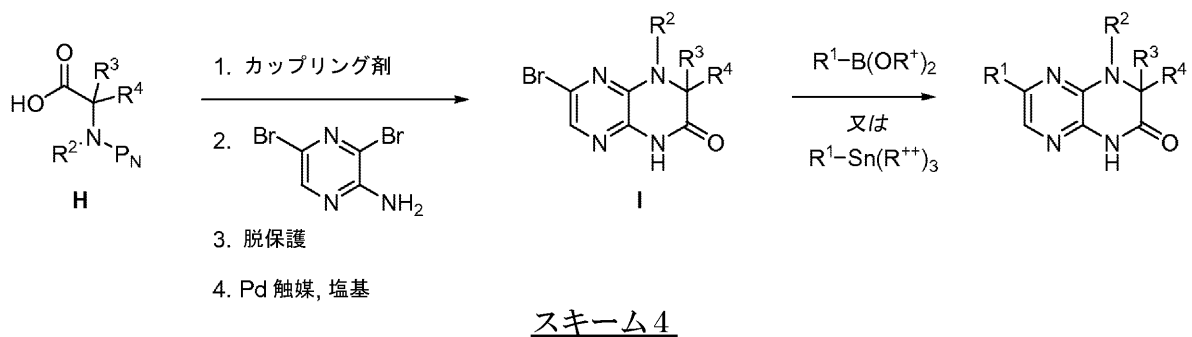
20

別の方法として(スキーム3)、3,5-ジブロモピラジン-2-アミンEを、二(クロロ酢酸)無水物、続いて、ヨウ化ナトリウムで処理して、ヨウ化中間体F2を得る。中間体F2を、Fについてスキーム2に概説した手順に従って、所望の生成物に変換する。

30

【0083】

【化22】



40

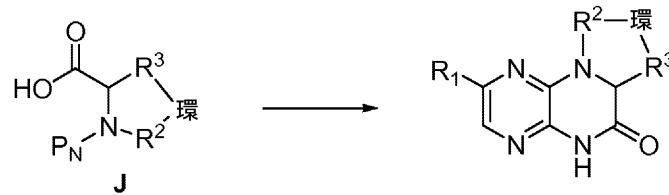
カルボニルに置換基アルファを有する類似体を得るために(スキーム4)、適切に置換されたアミノ保護アミノ酸H(P_Nは、Bocなどのアミノ保護基である。)を、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾールなどのカップリング剤の存在下で、3,5-ジブロモピラジン-2-アミンと反応させる。脱保護条件(例えば、P_NがBocである場合、脱保護は、例えば、TFA又はHClの処理によって達成される。)、続いて、パラジウム触媒による閉環(例えば、重炭酸ナトリウム、酢酸パラジウム(II)、及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントレンを使用)により、中間体Iを得る。前述と同様に、R¹基を、適切なボロン酸又はホウ酸エステル、パラジウム触媒、溶媒、及び塩基を使用して、スズカップリングにより導入するか、又は別法として、適切なスタンナン、パラジウム触媒、及び溶媒

50

を用い、スティルカップリング法（上記）を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。また、この方法を使用して、 R^2 が水素である類似体を得ることもできる。加えて、この経路を使用して、適切な出発アミノ酸の使用により、 R^3 及び R^4 が、それら両方が結合している原子とともに、スピロ環状環を形成する化合物を得ることができる。

【0084】

【化23】



10

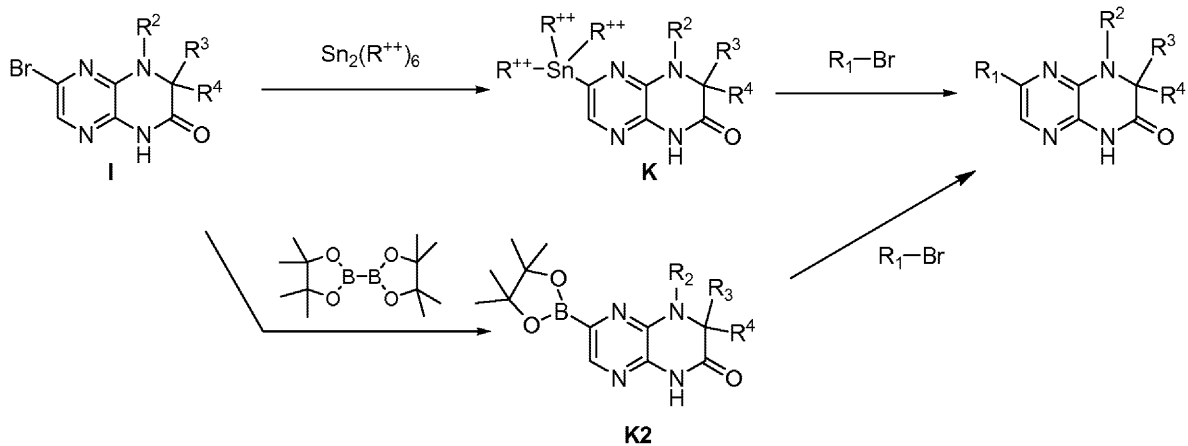
スキーム5

R^2 及び R^3 が、それらが結合される原子とともに環を形成している類似体（スキーム5を参照）を、適切な環状アミノ酸Jを用いて開始して、スキーム4に示す化学と同様に得ることができる。

【0085】

【化24】

20



30

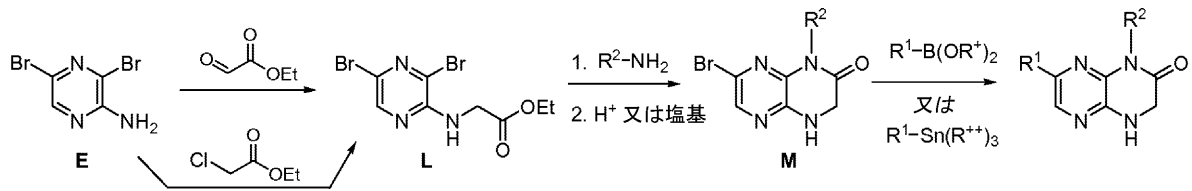
スキーム6

所望の生成物を得るために、カップリングパートナーの反応性を逆転させてもよい。例えば、スキーム6に示すように、中間体Iを、例えば、パラジウム触媒（テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウムなど）の存在下での、ヘキサメチルニスズ（ R^{++} は、メチルである。）との反応により、対応するスタンナンKに変換することができ、 R^1 基を、適切なハロゲン（臭化物など）及び溶媒を用い、上記スティルカップリング法を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。あるいは、中間体Iを、ジオキサソンの溶媒中、パラジウム触媒（1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタンなど）及び塩基（酢酸カリウムなど）の存在下での、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)との反応によって、対応するボロン酸エステルK2に変換することができる。 R^1 基を、適切なハロゲン（臭化物など）、パラジウム触媒、及び溶媒を用い、上記スズカップリング法を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。

40

【0086】

【化25】



スキーム7

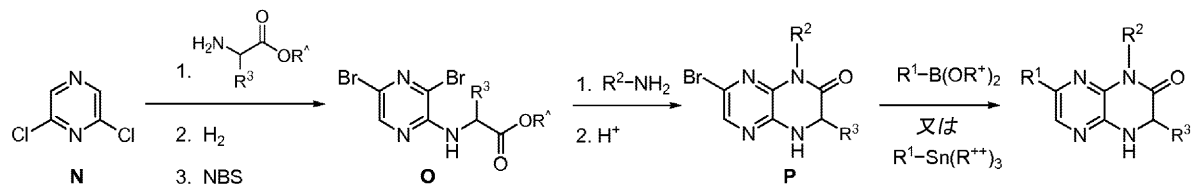
式(11)の化合物を、スキーム7に示すように得ることができる。2-オキソ酢酸エチルを用いる、3,5-ジブロモピラジン-2-アミンEの還元的アミノ化（例えば、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムの存在下）により、中間体Lを得る。あるいは、3,5-ジブロモピラジン-2-アミンEを、塩基性条件下（例えば、 Cs_2CO_3 を使用）、2-クロロ酢酸エチルを用いた反応によって、中間体Lに変換することができる。 R^2 置換基を、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の存在下で、アミノ付加によりLに導入し、適切な溶媒（DMSOなど）中で加熱し、その後、酸触媒により閉環（例えば、酢酸を使用）して、中間体Mを得る。あるいは、アミノ付加生成物Lの閉環を、適切な溶媒中、カリウムt-ブトキシドでの処理など、塩基性触媒的条件下で進行することができる。前述と同様に、 R^1 基を、適切なボロン酸又はホウ酸エステル、パラジウム触媒、溶媒、及び塩基を使用して、スズカップリングにより導入するか、又は別法として、適切なスタンナン、パラジウム触媒、及び溶媒を用い、スティルカップリング法（上記）を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。

10

20

【0087】

【化26】



スキーム8

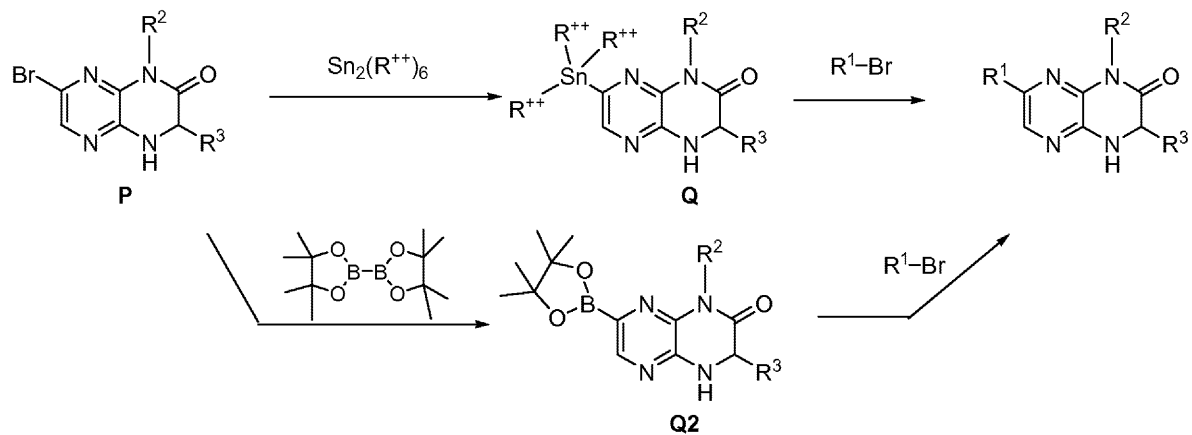
別の方法（スキーム8）は、適切なアミノエステル（ R^4 は、 C_{1-3} アルキルである。）を用いる2,6-ジクロロピラジンNの反応で開始し、続いて、エタノールなどの溶媒中、水素、及び水酸化パラジウムなどのパラジウム触媒、炭酸カリウムなどの塩基を用いる還元的脱ハロゲン化、その後、NBSなどの臭素化剤を用いる反応により臭素化して、中間体Oを得る。上のように、 R^2 置換基を、Oへのアミノ付加、その後の、酸触媒による閉環により導入し、中間体Pを得る。 R^1 基を、適切なボロン酸又はホウ酸エステル、パラジウム触媒、溶媒、及び塩基を使用して、スズカップリングにより導入するか、又は別法として、適切なスタンナン、パラジウム触媒、及び溶媒を用い、スティルカップリング法を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる（上記）。また、この経路は、カルボニル基に R^3 置換基アルファを有する類似体の合成を可能にする。

30

40

【0088】

【化27】



10

スキーム9

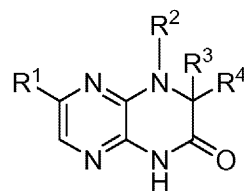
前述と同様に、所望の生成物を得るために、カップリングパートナーの反応性を逆転させてもよい(スキーム9)。例えば、中間体Pを、対応するスタンナンQに変換することができ、R¹基を、適切なハロゲン、パラジウム触媒、及び溶媒を用い、上記スチールカップリング法を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。あるいは、中間体Pを、対応するボロン酸エステルQ2に変換することができ、R¹基を、適切なハロゲン、パラジウム触媒、及び溶媒を用い、上記スズキカップリング法を使用して導入し、所望の生成物を得ることができる。

20

【0089】

式(1)の化合物の製造方法を、本明細書中に提供する。

【化28】

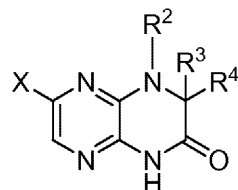


(I)

30

該方法は、式(III)の化合物を、R¹-Yと、溶媒中、パラジウム触媒の存在下で接触させることを含み、

【化29】



(III)

40

ここで、前記接触は、式(1)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、本明細書中に規定され、かつ

a) Xがハロゲン(例えば、Br、Cl又はI)である場合、Yは、B(OR⁺)₂若しくはSn(R⁺⁺)₃であるか；又は

b) Yがハロゲン(例えば、Br、Cl又はI)である場合、Xは、B(OR⁺)₂若しくはSn(R⁺⁺)₃で

50

あり；

式中、各R⁺は独立に、水素、又は置換若しくは非置換C₁₋₃アルキルであるか、又は各R⁺は、ホウ素原子、及びそれらが結合される原子とともに、環状ボロナートを形成し；かつR⁺は、C₁₋₄アルキルである。

【0090】

典型的に、溶媒は、水の存在を伴う又は伴わない、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジオキサン、トルエン、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、アセトン、メタノール、メチルト-ブチルエーテル、又はそれらの組み合わせであり、パラジウム触媒は、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロ-メタン、パラジウム(dba)₂/トリ-o-トリルホスフィン、ジクロロ[1,1'-ビス(ジtert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、ジクロロビス(p-ジメチルアミノフェニルジtブチルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、又は酢酸パラジウム(II)/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である。いくつかの実施態様において、X又はYが、ハロゲンである場合、該ハロゲンはBrである。いくつかの実施態様において、X又はYが、B(OR⁺)₂である場合、接触は、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で起こる。いくつかのそのような実施態様において、B(OR⁺)₂は、B(OH)₂又はB(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-)である。他の実施態様において、X又はYが、Sn(R⁺)₃である場合、接触は、任意に、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で起こる。いくつかの実施態様において、R⁺は、メチル又はn-ブチルである。

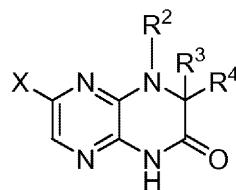
10

20

【0091】

また、式(III)の化合物の製造方法も、提供する。

【化30】

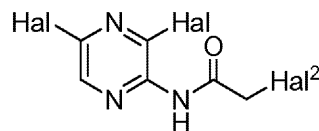


(III)

30

該方法は、式(IV)の化合物を、R²-NH₂と、アセトニトリル又はテトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、接触させることを含み、

【化31】



(IV)

40

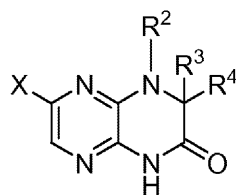
ここで、前記接触は、式(III)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、R²は、本明細書中に規定され、R³及びR⁴は、Hであり、Xは、Brなどのハロゲンであり、Halは、Brなどのハロゲンであり、かつHal²は、Br又はIである。

【0092】

また、式(III)の化合物の製造方法も、提供する。

50

【化 3 2】

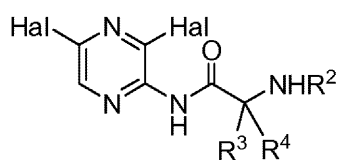


(III)

10

該方法は、式(V)の化合物を、アセトニトリルなどの溶媒中、パラジウム酢酸(II)などのパラジウム触媒、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などの配位子、及び重炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で、環化させることを含み、

【化 3 3】



(V)

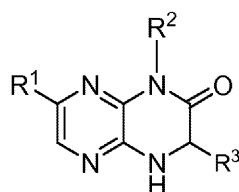
20

ここで、前記環化は、式(III)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、R²は、本明細書中に規定され、R³及びR⁴は、本明細書中に記載のものであり、Xは、Brなどのハロゲンであり、かつHalは、Brなどのハロゲンである。

【0093】

また、式(II)の化合物の製造方法も、提供する。

【化 3 4】

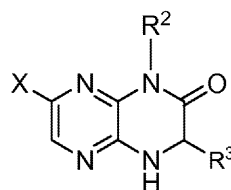


(II)

30

該方法は、式(VI)の化合物を、R¹-Yと、溶媒中、パラジウム触媒の存在下で接触させることを含み、

【化 3 5】



(VI)

40

ここで、前記接触は、式(I)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、R¹、R²及びR³は、本明細書中に規定され、かつ

a) Xがハロゲン(例えば、Br、Cl又はI)である場合、Yは、B(OR⁺)₂若しくはSn(R⁺⁺)₃で

50

あるか；又は

b) Yがハロゲン（例えば、Br、Cl又はI）である場合、Xは、 $B(OR^+)_2$ 若しくは $Sn(R^{++})_3$ であり；

式中、各 R^+ は独立に、水素、又は置換若しくは非置換 C_{1-3} アルキルであるか、又は各 R^+ は、ホウ素原子、及びそれらが結合される原子とともに、環状ボロナートを形成し；かつ R^{++} は、 C_{1-3} アルキルである。

【0094】

典型的に、溶媒は、水の存在を伴う又は伴わない、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジオキサン、トルエン、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、ジメチルスルホキシド、アセトン、メタノール、メチルト-ブチルエーテル、又はそれらの組み合わせであり、パラジウム触媒は、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロ-メタン、パラジウム(dba)₂/トリ-*o*-トリルホスフィン、ジクロロ[1,1'-ビス(ジtert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、ジクロロビス(*p*-ジメチルアミノフェニルジtert-ブチルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、又は酢酸パラジウム(II)/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である。いくつかの実施態様において、X又はYが、ハロゲンである場合、該ハロゲンはBrである。いくつかの実施態様において、X又はYが、 $B(OR^+)_2$ である場合、接触は、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で起こる。いくつかのそのような実施態様において、 $B(OR^+)_2$ は、 $B(OH)_2$ 又は $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ である。他の実施態様において、X又はYが、 $Sn(R^{++})_3$ である場合、接触は、任意に、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で起こる。いくつかのそのような実施態様において、 R^{++} は、メチル又は*n*-ブチルである。

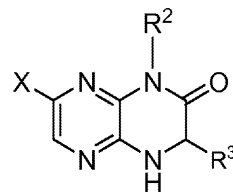
10

20

【0095】

また、式(VI)の化合物の製造方法も、提供する。

【化36】

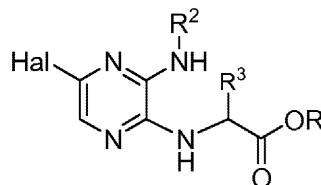


(VI)

30

該方法は、式(VII)の化合物を、カリウムブトキシドなどの塩基、又は酢酸、TFA、HCl、若しくはリン酸などの酸の存在下で環化させることを含み、

【化37】



(VII)

40

ここで、前記環化は、式(VI)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、 R^2 及び R^3 は、本明細書中に規定され、Halは、Brなどのハロゲンであり、かつRは、H又は C_{1-4} アルキルである。典型的に、該環化は、例えば、メタノール又は水などの溶媒中で行われ

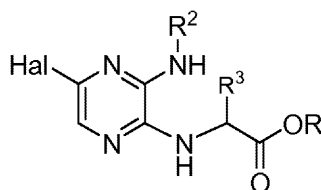
50

る。

【0096】

また、式(VII)の化合物の製造方法も、提供する。

【化38】

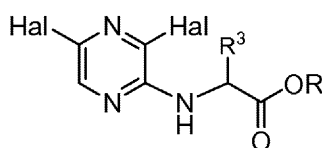


(VII)

10

該方法は、式(VIII)の化合物を、 R^2-NH_2 と、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリジノンなどの溶媒中、任意に、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で接触させることを含み、

【化39】



(VIII)

20

ここで、前記接触は、式(VII)の化合物を提供するのに適した条件下で行われ、式中、 R^2 及び R^3 は、本明細書中に規定され、かつHalは、Brなどのハロゲンである。

【0097】

ヘテロアリアル化合物の医薬として許容し得る塩は、従来のかつ公知の技術、例えば、ヘテロアリアル化合物を、上記の適当な酸と反応させることなどによって、形成することができる。典型的に、そのような塩は、適温で高収率に形成され、多くの場合、合成の最終工程において、適当な酸洗浄物から該化合物を、ただ単離するだけで製造される。塩形成酸 (salt-forming acid) は、適切な有機溶媒、又はアルコール、ケトン若しくはエステルなどの水性有機溶媒に溶解することができる。一方、ヘテロアリアル化合物が、遊離塩基形態であることが望ましい場合、それを、公知技術に従って、塩基性最終洗浄工程から単離することができる。例えば、塩酸塩を製造するための典型的な技術は、遊離塩基を適当な溶媒に溶解し、溶液をモレキュラーシーブなどで十分に乾燥させ、その後、それに塩化水素ガスを通気することである。

30

【0098】

(4.4 使用方法)

本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物は、動物又はヒトの疾患を、治療する又は予防する医薬品としての有用性を有する。更に、本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物は、癌、炎症性状態、免疫学的状態、神経変性疾患、糖尿病、肥満症、神経障害、加齢に伴う疾患、及び心血管状態に関与するものを含む、キナーゼ (例えば、プロテインキナーゼ) に対して活性を有する。理論に制限されるものではないが、ヘテロアリアル化合物は、前記疾患及び状態の原因に関与するキナーゼを調節する (例えば、阻害する)、それらの能力のために、これら疾患及び状態の治療及び予防に有効であると考えられる。したがって、以下に示されるこうした疾患の治療又は予防を含む、ヘテロアリアル化合物の多くの使用を本明細書中に提供する。本明細書中に提供される方法は、有効量の1以上のヘテロアリアル化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施態様において、該方法は、本明細書中に記載の第2の活性剤の投与を更に含む。

40

【0099】

50

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な免疫学的状態を挙げると、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、多発性硬化症、ループス、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、グレーブス病、脳脊髄炎、II型糖尿病、皮膚筋炎、及び移植拒絶反応（例えば、心臓、肺、心肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚、若しくは角膜移植；又は骨髄移植後などの移植片対宿主病の移植患者の治療における）があるが、これらに限定されない。

【0100】

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な炎症性状態を挙げると、乾癬、喘息及びアレルギー性鼻炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、及び肥満症があるが、これらに限定されない。

10

【0101】

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な循環器疾患を挙げると、再狭窄、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、脳卒中、心筋梗塞、又は心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓、若しくは脳の虚血性損傷があるが、これらに限定されない。

【0102】

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な神経変性疾患を挙げると、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、タウ変異に起因する認知症、脊髄小脳失調症3型、SOD1変異に起因する運動ニューロン疾患、神経セロイドリポフスチン症/パッテン病（小児神経変性）、及びHIV関連脳炎があるが、これらに限定されない。

20

【0103】

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な加齢に伴う疾患を挙げると、癌、肥満症、II型糖尿病、自己免疫疾患、循環器疾患、及び神経変性があるが、これらに限定されない。

【0104】

別の実施態様において、線維性疾患及び障害の治療又は予防方法を、本明細書中に提供する。特定の実施態様において、強皮症、特発性肺線維症、腎線維症、嚢胞性線維症、骨髄線維症、肝線維症、脂肪線維症（steatofibrosis）、及び脂肪性肝炎があるが、これらに限定されない。

30

【0105】

ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、代表的な癌を挙げると、頭部癌、頸部癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、気管支癌、喉頭癌、咽頭癌、胸部癌、骨癌、肺癌、大腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巣癌、精巣癌又は他の生殖器癌、皮膚癌、甲状腺癌、血液癌、リンパ節癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、及び脳癌、又は中枢神経系癌があるが、これらに限定されない。また、ヘテロアリアル化合物は、固形腫瘍、及び血液由来腫瘍の治療又は予防にも有用である。

【0106】

本明細書中に提供される方法の範囲に含まれる特定の癌を挙げると、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びそれらの変異体若しくはアイソフォームが関与する経路と関連するものがある。本明細書中に提供される方法の範囲に含まれる他の癌を挙げると、以下のキナーゼ：PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、及びそれらの変異体若しくはアイソフォームの経路と関連するものがある。いくつかの実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路と関連する癌を挙げると、固形腫瘍、及び血液由来腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病；乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、及び前立腺癌；神経膠芽腫；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神経内分泌腫瘍；頭頸部腫瘍；及び肉腫がある。

40

【0107】

特定の実施態様において、限定はされないが、PTEN（第10染色体上欠失ホスファターゼ

50

・テンシン・ホモログ (Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10))、TSC1 (結節性硬化症1)、TSC2 (結節性硬化症2)、NF1 (ニューロフィブロミン1)、AMPK (AMP依存性プロテインキナーゼSTK11、セリン/スレオニンキナーゼ11)、LKB1、VHL (フォンヒッペル・リンダウ病) 及びPKD1 (ポリシスチン-1) の遺伝子異常に直接又は間接的に起因する腫瘍症候群を含む、mTORシグナル伝達の活性化と関連する疾患又は障害の、治療又は予防方法を本明細書中に提供する。理論に制限されるものではないが、これらのタンパク質と関連する遺伝子異常は、mTOR/PI3K/Akt経路の過剰活性化をもたらすと考えられる。mTOR/PI3K/Akt経路の阻害によって治療可能又は予防可能である、いくつかの特定の疾患を挙げると、カウデン病、カウデン症候群、カウデン様症候群、バナヤン・ゾナナ症候群 (Bannayan-Zonana syndrome)、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、レルミット・デュクロ病、子宮内膜癌、結節性硬化症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症1型、ポイツ・ジェガース症候群、腎細胞癌、フォンヒッペル・リンダウ病、プロテウス症候群、及び多発性嚢胞腎疾患があるが、これらに限定されない。

10

【0108】

特定の実施態様において、mTOR、PI3K、Akt、及び/又はDNA-PKシグナル伝達と関連する疾患及び障害の、治療又は予防方法を本明細書中に提供する。mTOR、PI3K、Akt、及び/又はDNA-PKシグナル伝達を阻害することによって治療可能又は予防可能な、特定の疾患を挙げると、関節リウマチ；リウマチ性脊椎炎；変形性関節症；痛風；喘息、気管支炎；アレルギー性鼻炎；慢性閉塞性肺疾患；嚢胞性線維症；炎症性腸疾患；過敏性腸症候群；粘液性大腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；ハンチントン病；胃炎；食道炎；肝炎；膵炎；腎炎；多発性硬化症；エリテマトーデス；アテローム性動脈硬化；血管形成術後の再狭窄；左室肥大；心筋梗塞；脳卒中；心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓及び脳の虚血性損傷；急性又は慢性臓器移植拒絶反応；移植用臓器の保存；臓器不全又は肢の損失（例えば、限定はされないが、虚血再灌流障害、外傷、全体的な身体傷害、自動車事故、圧挫損傷、又は移植不全に起因するものを含む。）；移植片対宿主病；内毒素性ショック；多臓器不全；乾癬；火、化学薬品又は放射線に曝されたことによる熱傷；湿疹；皮膚炎；皮膚移植；虚血；手術又は外傷と関連した虚血性状態（例えば、車両事故、銃創、又は肢圧挫）；てんかん；アルツハイマー病；パーキンソン病；細菌又はウイルス感染に対する免疫応答；悪液質；血管新生性及び増殖性疾患（網膜色素変性症を含む。）、固形腫瘍、及び結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、膵臓、脳、頭部、頸部、胃、皮膚、腎臓、子宮頸部、血液、喉頭、食道、口腔、咽頭、膀胱、卵巣、又は子宮などの様々な組織の癌があるが、これらに限定されない。

20

30

【0109】

また、キナーゼが発現している細胞において、該キナーゼを阻害する方法も本明細書中に提供し、該方法は、該細胞を、有効量の本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物と接触させることを含む。一実施態様において、該キナーゼは、mTOR、DNA-PK若しくはPI3K、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様において、該細胞は、患者のものである。

【0110】

また、キナーゼ経路、例えば、mTOR/PI3K/Akt及び/又はDNA-PK経路の阻害によって、治療可能な又は予防可能な状態を、治療するまたは予防する方法を本明細書中に提供し、該方法は、有効量の本明細書中に記載のヘテロアリアル化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路の阻害によって治療可能な又は予防可能な状態には、固形腫瘍、及び血液由来腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病；乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、及び前立腺癌；神経膠芽腫；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神経内分泌腫瘍；頭頸部腫瘍；肉腫；PTEN (第10染色体上欠失ホスファターゼ・テンシン・ホモログ)、TSC1 (結節性硬化症1)、TSC2 (結節性硬化症2)、NF1 (ニューロフィブロミン1)、AMPK (AMP依存性プロテインキナーゼSTK11、セリン/スレオニンキナーゼ11)、及びLKB1、VHL (フォンヒッ

40

50

ペル・リンダウ病)及びPKD1(ポリシスチン-1)の遺伝子異常に直接又は間接的に起因する腫瘍症候群;カウデン病、カウデン症候群、カウデン様症候群、バナヤン・ゾナナ症候群、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、レルミット・デュクロ病、子宮内膜癌、結節性硬化症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症1型、ポイツ・ジェガース症候群、腎細胞癌、フォンヒッペル・リンダウ病、プロテウス症候群、及び多発性嚢胞腎疾患;関節リウマチ;リウマチ性脊椎炎;変形性関節症;痛風;喘息、気管支炎;アレルギー性鼻炎;慢性閉塞性肺疾患;嚢胞性線維症;炎症性腸疾患;過敏性腸症候群;粘液性大腸炎;潰瘍性大腸炎;クローン病;ハンチントン病;胃炎;食道炎;肝炎;膵炎;腎炎;多発性硬化症;エリテマトーデス;アテローム性動脈硬化;血管形成術後の再狭窄;左室肥大;心筋梗塞;脳卒中;心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓及び脳の虚血性損傷;急性又は慢性臓器移植拒絶反応;移植用臓器の保存;臓器不全又は肢の損失(例えば、限定はされないが、虚血再灌流障害、外傷、全体的な身体傷害、自動車事故、圧挫損傷、又は移植不全に起因するものを含む。);移植片対宿主病;内毒素性ショック;多臓器不全;乾癬;火、化学薬品又は放射線に曝されたことによる熱傷;湿疹;皮膚炎;皮膚移植;虚血;手術又は外傷と関連した虚血性状態(例えば、車両事故、銃創、又は肢圧挫);てんかん;アルツハイマー病;パーキンソン病;細菌又はウイルス感染に対する免疫応答;悪液質;網膜色素変性症を含む血管新生性及び増殖性疾患、固形腫瘍、及び結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、膵臓、脳、頭部、頸部、胃、皮膚、腎臓、子宮頸部、血液、喉頭、食道、口腔、咽頭、膀胱、卵巣、又は子宮などの様々な組織の癌が含まれる。

10

20

30

40

50

【0111】

より具体的には、本明細書中に提供される方法及び組成物によって、治療する又は予防することができる癌及び関連の疾患を挙げると、以下のものがあるが、これらに限定されない:白血病、例えば、限定はされないが、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、例えば、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血病、及び骨髄異形成症候群(又は貧血症、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症、若しくは汎血球減少症などの症状)、不応性貧血(RA)、環状鉄芽球を伴うRA(RARS)、過剰な芽球を伴うRA(RAEB)、急性転化をきたしたRAEB(RAEB-T)、前白血病状態、及び慢性骨髄単球性白血病(CMML)、慢性白血病、例えば、限定はされないが、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病(CML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、ヘアリーセル白血病など;真性多血症;リンパ腫、例えば、限定はされないが、ホジキン病、非ホジキン病など;多発性骨髄腫、例えば、限定はされないが、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、及び髓外性形質細胞腫など;ワルデンシュトレームマクログロブリン血症;良性単クローン性グロブリン血症;良性M蛋白血症;重鎖病;骨及び結合組織肉腫、例えば、限定はされないが、骨肉腫、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、管肉腫(血管肉腫)、線維肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫など;脳腫瘍、例えば、限定はされないが、神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、非神経膠腫(nonglial tumor)、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髓芽腫、髓膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、原発性脳リンパ腫など;限定はされないが、腺癌、小葉(小細胞)癌、乳管癌、髓様乳癌、粘液乳癌、管状乳癌、乳頭乳癌、原発性癌、パジェット病、及び炎症性乳癌を含む乳癌;副腎癌、例えば、限定はされないが、褐色細胞腫、及び副腎皮質癌など;甲状腺癌、例えば、限定はされないが、乳頭様又は濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、及び組織非形成性甲状腺癌など;膵癌、例えば、限定はされないが、インスリノーマ、ガストリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、VIP産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍、及びカルチノイド又は膵島細胞腫瘍など;下垂体癌、例えば、限定はされないが、クッシング病、プロラクチン産生腫瘍、先端巨大症、及び尿崩症など;眼癌、例えば、限定はされないが、虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫及び毛様体黒色腫などの眼内黒色腫、並びに網膜芽細胞腫など;腔癌、例えば、扁平上皮癌、腺癌、及びメラノーマなど;外陰癌、例えば、扁平上皮癌、メラノーマ、腺癌、基底細胞癌、肉腫、及びパジェット病;子宮頸癌、例えば、限定はされないが、扁

平上皮癌、及び腺癌など；子宮癌、例えば、限定はされないが、子宮内膜癌、及び子宮肉腫など；卵巣癌、例えば、限定はされないが、卵巣上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞性腫瘍、及び間質性腫瘍など；食道癌、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、メラノーマ、形質細胞腫、疣状癌、及び燕麦細胞（小細胞）癌など；胃癌、例えば、限定はされないが、腺癌、腫瘤（fungating）（ポリープ）、潰瘍、表在拡大、散在拡大、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、及び癌肉腫など；結腸癌；直腸癌；肝癌、例えば、限定はされないが、肝細胞癌、及び肝芽腫など、胆嚢癌、例えば、腺癌など；胆管細胞癌、例えば、限定はされないが、乳頭状、結節性、及びびまん性など；肺癌、例えば、非小細胞肺癌、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌、及び小細胞肺癌など；精巣癌、例えば、限定はされないが、胚腫瘍、精上皮腫、未分化、古典的（典型的）、精母細胞、非精巣上皮腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌（卵黄嚢腫瘍）、前立腺癌、例えば、限定はされないが、腺癌、平滑筋肉腫、及び横紋筋肉腫；陰茎癌；口腔癌、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌など；基底癌（basal cancer）；唾液腺癌、例えば、限定はされないが、腺癌、粘表皮癌、及び腺様嚢胞癌など；咽頭癌、例えば、限定はされないが、扁平上皮癌、及び疣状；皮膚癌、例えば、限定はされないが、基底細胞癌、扁平上皮癌、及びメラノーマ、表在拡大型黒色腫、結節性メラノーマ、悪性黒子由来黒色腫、末端黒子型黒色腫など；腎癌、例えば、限定はされないが、腎細胞癌、腺癌、グラヴィッツ腫瘍、線維肉腫、移行細胞癌（腎盂及び/又は子宮）など；ウィルムス腫瘍；膀胱癌、例えば、限定はされないが、移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、癌肉腫。加えて、癌には、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原性肺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、及び乳頭状腺癌が含まれる（そのような疾患の概説については、Fishmanらの文献、1985、「医薬（Medicine）」第2版、J.B. Lippincott Co., Philadelphia、及びMurphyらの文献、1997、「情報に基づいた決定：癌診断、治療、及び回復のすべてに関する本（Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery）」Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照されたい。）。

10

20

【0112】

したがって、本明細書中に提供される方法及び組成物は、以下を含む（限定はされないが）様々な癌、又は他の異常増殖性疾患の治療又は予防にも有用である：膀胱、胸部、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、及び皮膚のものを含む癌腫；扁平上皮癌を含むもの；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血器腫瘍；急性及び慢性骨髄性白血病、並びに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血器腫瘍；線維肉腫、及び横紋筋肉腫を含む間葉系組織の腫瘍；メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、神経芽細胞腫、及び神経膠腫を含む他の腫瘍；星状細胞腫、多形神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及びシュワン腫を含む中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍；固形腫瘍、及び血液由来腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉系組織の腫瘍；及びメラノーマ、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、濾胞性甲状腺癌、及び奇形癌腫を含む他の腫瘍。また、アポトーシスの異常に起因する癌が、本明細書中に開示する方法及び組成物によって治療され得ることも意図される。そのような癌に挙げることができるのは、濾胞性リンパ腫、p53変異を伴う細胞腫、胸部、前立腺、及び卵巣のホルモン依存性腫瘍、並びに前癌病変、例えば、家族性大腸腺腫症、若年性ポリポーシス症候群、パート・ホッグ・デューベ症候群（BHD）、及び骨髄異形成症候群があるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、悪性腫瘍若しくは増殖異常の変化（化生及び形成異常など）、又は過剰増殖性疾患は、卵巣、膀胱、胸部、結腸、肺、皮膚、膵臓、腎臓、又は子宮において治療又は予防される。他の特定の実施態様において、肉腫、メラノーマ、又は白血病が、治療又は予防される。

30

40

【0113】

特定の実施態様において、本明細書中に提供される方法及び組成物はまた、様々な種類のリンパ腫（すなわち、細網内皮系及びリンパ系に生じる異種群の新生物）、例えば、非

50

ホジキンリンパ腫（NHL）（すなわち、リンパ節、骨髄、脾臓、肝臓、及び消化管を含む免疫系の部位におけるリンパ球系細胞の悪性単クローン性増殖）の治療、予防、又は管理にも有用である。ヘテロアリアル化合物が治療又は予防に有用である、NHLを挙げると、マンツル細胞リンパ腫、MCL、中分化のリンパ球性リンパ腫、中間型リンパ球性リンパ腫、ILL、びまん性低分化型リンパ球性リンパ腫、PDL、中心細胞性リンパ腫、びまん性小分割細胞性リンパ腫、DSCCL、濾胞性リンパ腫、及び顕微鏡下で確認することができるマンツル細胞リンパ腫のいずれかの種（結節性、びまん性、芽細胞性及び外套帯リンパ腫）があるが、これらに限定されない。

【0114】

別の実施態様において、本明細書中に提供される方法及び組成物はまた、悪性疾患の治療を必要とする患者（例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群（「前白血病状態」）、モノソミー7症候群、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、多発性骨髄腫、精巣胚細胞性腫瘍、乳癌、肺癌、卵巣癌、メラノーマ、神経膠腫、肉腫又は他の固形腫瘍に罹患している患者）、並びに非悪性疾患の治療を必要とする患者（例えば、血液障害、先天性免疫不全症、ムコ多糖症、脂質症（lipidose）、骨粗鬆症、ランゲルハンス細胞組織球症、レッシュ・ナイハン症候群又は糖原病に罹患している患者）への投与に有用である。

10

【0115】

別の実施態様において、骨髄増殖性疾患又は骨髄異形成症候群の治療方法を本明細書中に提供し、該方法は、有効量のヘテロアリアル化合物又はその組成物をそれを必要とする患者に投与することを含む。特定の実施態様において、骨髄増殖性疾患は、真性一次性赤血球増加症；原発性血小板血症；慢性骨髄性白血病；急性若しくは慢性顆粒球白血病；急性若しくは慢性骨髄単球性白血病；骨髄線維-赤白血病；又は脈管形成骨髄様化生である。

20

【0116】

別の実施態様において、メシル酸イマチニブ（STI-571又はGleevec（商標））治療などの他のキナーゼ阻害剤に耐性を示す癌又は腫瘍の治療方法を本明細書中に提供する。該方法は、有効量のヘテロアリアル化合物又はその組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。特定の実施態様において、限定はされないが、メシル酸イマチニブ（STI-571又はGleevec（商標））治療に耐性を示す、消化管間葉性腫瘍（GIST）、急性リンパ性白血病、又は慢性骨髄性白血病を含む、白血病の治療方法を本明細書中に提供する。該方法は、有効量のヘテロアリアル化合物又はその組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

30

【0117】

特定の実施態様において、限定はされないが、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病を含む白血病（すなわち、造血組織の悪性新生物）を治療する又は予防するための方法を本明細書中に提供する。白血病は、既存療法に対して、再発性、不応性、又は耐性を示すものであり得る。用語「再発性」とは、治療後に白血病の寛解を得た患者が、骨髄の白血病細胞の回復及び正常な血液細胞の減少を有する状態を指す。用語「不応性又は耐性」とは、患者が、集中治療後もそれらの骨髄に残留する白血病細胞を有する状況を指す。

40

【0118】

様々な種類の癌が、米国特許出願公報第2004/0029832（公開2004年2月12日）に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている（2.2.節癌の種類を参照）。特定の癌を挙げると、白血病、例えば、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病など；進行悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管外皮腫、多発脳転移、多形神経膠芽腫、神経膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良な悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、退形成乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC及びD結腸直腸癌、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カボジ肉腫、核型急

50

性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除された危険度の高い軟部組織肉腫、切除不能な肝細胞癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン依存性前立腺癌、IV期のアンドロゲン依存性非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫があるが、これらに限定されない。一実施態様において、癌は、原発性又は転移性である。別の実施態様において、癌は、再発性、化学療法又は放射線に不応性又は抵抗性；特に、サリドマイドに不応性である。

10

【0119】

更に、以前に癌の治療を受けたが、標準的治療に対して非応答性である患者、並びに以前に治療を受けていない患者を治療する方法を本明細書中に提供する。また、いくつかの癌は特定の年齢層によく見られるが、患者の年齢にかかわらず、患者を治療する方法を本明細書中に提供する。更に、組織の癌を治療するために手術を受けた患者、並びに手術を受けていない患者を治療する方法を本明細書中に提供する。癌患者は、異質性の臨床症状及び臨床成績の変動を有するので、患者に施される治療は、彼/彼女の予後に応じて変化し得る。熟練した臨床医は、不必要な実験なしに、個々の癌患者を治療するために有効に使用することができる、特定の第2の薬剤、手術の種類、及び非薬剤ベースの標準療法の種類を容易に決定することができるであろう。

20

【0120】

更に、肺高血圧症、カーニー複合体、筋消耗（萎縮症、悪液質）、ダノン病などのミオパチー、並びに細菌、真菌、及びウイルス感染症（結核菌、A群レンサ球菌、HSV 1型、及びHIV感染症を含む。）などの疾患の治療又は予防のための方法を、本明細書中に提供する。

【0121】

ヘテロアリアル化合物は、本明細書中に記載の方法及び組成物において、他の薬理的に活性ある化合物（「第2の活性剤」）と組み合わせることができる。特定の組み合わせは、特定の種の疾患又は障害、並びにそのような疾患又は障害と関連する状態及び症状の治療において、作用し得ることが考えられる。また、ヘテロアリアル化合物は、特定の第2の活性剤と関連する有害作用を軽減するように作用し得る（逆の場合も同様）。

30

【0122】

1以上の第2の活性成分又は活性剤を、本明細書中に記載の方法及び組成物に使用することができる。第2の活性剤は、大分子（例えば、タンパク質）又は小分子（例えば、合成無機、有機金属、又は有機分子）とすることができる。

【0123】

大分子の第2の活性剤の例を挙げると、造血成長因子、サイトカイン、並びにモノクローナル及びポリクローナル抗体があるが、これらに限定されない。活性剤の具体的な例を挙げると、抗CD40モノクローナル抗体（例えば、SGN-40など）；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（例えば、MGCD0103、SAHA及びLAQ824など）；低メチル化剤（例えば、Vidazaなど）；IMiD（登録商標）ブランドの免疫調節性製品（例えば、サリドマイド、レナリドマイド及びボマリドマイドなど）；熱ショックタンパク質90阻害剤（例えば、17-AAGなど）；インスリン様増殖因子I受容体キナーゼ阻害剤；血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤（例えば、PTK787など）；インスリン増殖因子受容体阻害剤；リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ阻害剤；I κ Bキナーゼ阻害剤；p38MAPK阻害剤；Pimキナーゼ阻害剤（例えば、SGI-1776、又はWO/2008/106692に開示されるものなど）；EGFR阻害剤（例えば、ゲフィチニブ及びエルロチニブHCLなど）；HER-2抗体（例えば、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））及びペルツズマブ（Omnitarg（商標））など）、並びにHER-2キナーゼ阻害剤（ラパチニブなど）；VEGFR抗体（例えば、ベバシズマブ（Avastin（商標））

40

50

など) ; VEGFR阻害剤 (例えば、flk-1特異的キナーゼ阻害剤、SU5416及びptk787/zk222584など) ; P13K阻害剤 (例えば、ワートマニンなど) ; C-Met阻害剤 (例えば、PHA-665752など) ; 抗エストロゲン剤 (例えば、レトロゾール、フルベストラント、タモキシフェンなど) ; モノクローナル抗体 (例えば、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、トシツモマブ (Bexxar (登録商標))、エドレコロマブ (Panorex (登録商標)) 及びG250) ; 及び抗TNF 抗体があるが、これらに限定されない。小分子活性剤の例を挙げると、小分子抗癌剤及び抗生物質 (例えば、クラリスロマイシン) があるが、これらに限定されない。

【0124】

ヘテロアリアル化合物と組み合わせ得る特定の第2の活性化合物は、治療される、予防される、又は管理される特定の徴候に応じて変化する。

10

【0125】

例えば、癌の治療、予防又は管理について、第2の活性剤を挙げると、Premetrexed (商標) などの抗葉酸剤 ; セマキサニブ ; シクロスポリン ; エタネルセプト ; ドキシサイクリン ; ボルテゾミブ ; アシピシン ; アクラルピシン ; 塩酸アコダゾール ; アクロニン ; アドゼレシン ; アルデスロイキン ; アルトレタミン ; アンボマイシン (ambomycin) ; 酢酸アメタントロン ; アムサクリン ; アナストロゾール ; アントラマイシン ; アスバラギナーゼ ; アスペリン ; アザシチジン ; アゼテパ ; アゾトマイシン ; パチマスタット ; ベンゾデパ ; ビカルタミド ; 塩酸ピサントレン ; ビスナフィドジメシラート ; ビセレシン ; 硫酸プレオマイシン ; プレキナルナトリウム ; プロピリミン ; プスルファン ; カクチノマイシン ; カルステロン ; カラセミド ; カルベチマー ; カルボプラチン ; カルムスチン ; 塩酸カルピシン ; カルゼルシン ; セデフィンゴール ; セレコキシブ ; クロラムブシル ; シロレマイシン ; シスプラチン ; クラドリピン ; メシル酸クリスナトール ; シクロホスファミド ; シタラビン ; ダカルバジン ; ダクチノマイシン ; 塩酸ダウノルピシン ; デシタピン ; デキソルマプラチン ; デザグアニン ; メシル酸デザグアニン ; ジアジクオン ; ドセタキセル ; ドキソルピシン ; 塩酸ドキソルピシン ; ドロロキシフェン ; クエン酸ドロロキシフェン ; プロピオン酸ドロモスタノロン ; デュアゾマイシン ; エダトレキサート ; 塩酸エフロールニチン ; エルサミトルシン (elsamitruicin) ; エンロプラチン ; エンプロマート ; エピプロピジン ; 塩酸エピルピシン ; エルプロゾール ; 塩酸エソルピシン ; エストラムスチン ; リン酸エストラムスチンナトリウム ; エタニダゾール ; エトボシド ; リン酸エトボシド ; エトプリン ; 塩酸ファドロゾール ; ファザラビン ; フェンレチニド ; フロクスウリジン ; リン酸フルダラビン ; フルオロウラシル ; フロシタピン ; ホスキドン ; ホストリエシンナトリウム ; ゲムシタピン ; 塩酸ゲムシタピン ; ヒドロキシ尿素 ; 塩酸イダルピシン ; イホスファミド ; イルモホシン ; イプロプラチン ; イリノテカン ; 塩酸イリノテカン ; 酢酸ランレオチド ; レトロゾール ; 酢酸ロイプロリド ; 塩酸リアロゾール ; ロメトレキソールナトリウム ; ロムスチン ; 塩酸ロソキサントロン ; マソプロコール ; メイタンシン ; 塩酸メクロレタミン ; 酢酸メゲストロール ; 酢酸メレンゲストロール ; メルファラン ; メノガリル ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; メトトレキサートナトリウム ; メトプリン ; メツレデパ ; ミチンドミド ; ミトカルシン ; ミトクロミン ; ミトギリ ; ミトマルシン ; マイトマイシン ; マイトスパー (mitosper) ; ミトタン ; 塩酸ミトキサントロン ; ミコフェノール酸 ; ノコダゾール ; ノガラマイシン ; オルマプラチン ; オキシスラン ; パクリタキセル ; ペグアスパルガーゼ ; ペリオマイシン (peliomycin) ; ペンタムスチン ; 硫酸ペプロマイシン ; ペルホスファミド ; ピボプロマン ; ピボスルファン ; 塩酸ピロキサントロン ; プリカマイシン ; プロメスタン ; ポルフィマーナトリウム ; ポルフィロマイシン ; プレドニムスチン ; 塩酸プロカルバジン ; ピューロマイシン ; 塩酸ピューロマイシン ; ピラゾプリン ; リボプリン ; サフィンゴール ; 塩酸サフィンゴール ; セムスチン ; シムトラゼン ; スパルホサートナトリウム ; スパルソマイシン ; 塩酸スピロゲルマニウム ; スピロムスチン ; スピロプラチン ; ストレプトニグリン ; ストレプトゾシン ; スロフェヌル ; タリソマイシン ; テコガランナトリウム ; タキソテル ; テガフル ; 塩酸テロキサントロン ; テモボルフィン ; テニボシド ; テロキシロン ; テストラクトン ; チアミプリン ; チオグア

20

30

40

50

ニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ピンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ピンデシン；硫酸ピンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシナート；硫酸ピンロイロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ポロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及び塩酸ゾルピシンがあるが、これらに限定されない。

【0126】

他の第2の薬剤を挙げると、20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD₃；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生抑制剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背側化形態形成タンパク質1；抗アンドロゲン薬、前立腺癌；抗エストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィディコリン；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；レスベラトールなどの代謝標的化合物；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシシン；アザチロシン；バックチンIII誘導体；パラノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ラクタム誘導体；-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ピサジリジニルスペルミン (bisaziridinylspermine)；ピスナフィド；ピストラテンA；ピセレシン；プレフラート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシボトリオール；カルフォスチンC；カンプトテシン誘導体；カペシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS)；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン (chlorin)；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ボルフィリン；クラドリピン；クラスロマイシン (clathromycin)；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；クラシンA；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム (cycloplatum)；シペマイシン；シタラピンオクホスファート；細胞溶解因子；シトスタチン；ダクリキシマブ (daclicximab)；デシタピン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド (dexifosfamide)；デクスラゾキササン；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジヒドロタキソール；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドキシソルピシン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロールニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲン作用薬；エストロゲン拮抗薬；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；塩酸フルオロダウノルニシン (fluorodaunorubicin hydrochloride)；ホルフェニメックス；ホルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリクス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファミン；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イマチニブ (Gleevec (登録商標))、イミキモド；免疫賦活性ペプチド；インスリン様増殖

因子I受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；ヨーベングアン；ヨードドキシソルピシン；4-イボメアノール；イロプラクト（iroplact）；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリン（isohomohalicondrin）B；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；ラメラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病抑制因子；白血球インターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖ポリアミン類似体；脂溶性二糖類ペプチド；脂溶性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リゾフィリン（lysofylline）；細胞溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ線維芽細胞増殖因子-サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；エルピタックス、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドA+マイコバクテリウム細胞壁sk；モビダモール；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N-アセチルジナリン；N置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチブ（nagrestip）；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン（napavin）；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン（nitruillyn）；オプリメルセン（Genasense（登録商標））；06-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導體；パラウアミン（palauamine）；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペグアスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール（pentrozole）；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセタート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラセチンB；プラスミノーゲン活性化因子インヒビター；白金錯体；白金化合物；白金-トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレドニゾン；プロビルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAをベースとする免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシ化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウム Re186 エチドロナート；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチンアミド；ロヒツカイン（rohitukine）；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣体；セムスチン；老化誘導阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキサシ；ポロカブタイトナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（solverol）；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ（suradista）；スラミン；スウェインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド（tamoxifen methiodide）；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム（tellurapyrylium）；テロ

10

20

30

40

50

メラゼ阻害剤；テモポルフィン；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリプラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣体；サイマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオプルプリンスズ；チラパザミン；チタノセンビクロリド；トブセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チロホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞誘導増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；パブレオチド；パリオリンB；ペラレソール；ペラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ピノレルピン；ピンキササルチン（vinxaltine）；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンステマラマーがあるが、これらに限定されない。

10

【0127】

特定の第2の活性剤を挙げると、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、多発性骨髄腫細胞のアポトーシス誘導因子（例えば、TRAILなど）、ボルテゾミブ、スタチン、セマキサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリメルセン（Genasense（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（Decadron（登録商標））、ステロイド、ゲムシタピン、シスプラチン、テモゾロミド、エトボシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トボテカン、メトトレキサート、Arisa（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロン、ペグ化インターフェロン（例えば、PEG INTRON-A）、カペシタピン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ドキシセタキソール（doxetaxol）、パシリタキセル、ピンプラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ピノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロナート（palmitronate）、ピアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、ドキシソルビシン（Doxil（登録商標））、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム（Emcyt（登録商標））、スリンダク、及びエトボシドがあるが、これらに限定されない。

20

【0128】

同様に、治療される、予防される、又は管理される徴候に従う特定の第2の薬剤の例は、下記の参考文献に見出すことができ、これらの全てはその全体が本明細書中に組み込まれている：米国特許第5,635,517号、第6,281,230号及び第7,189,740号；並びに米国特許出願第2004/0029832号、第2004/0087546号、第2004/0091455号、第2005/0100529号、第2005/0214328号、第2005/0239842号、第2006/0122228号、第2006/0143344号、第2006/0154880号及び第2006/0188475号。

30

【0129】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、抗うつ剤、抗痙攣薬、降圧薬、抗不安薬、カルシウムチャンネル遮断薬、筋弛緩薬、非麻薬性鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、抗炎症薬、cox-2阻害剤、免疫調節薬、アドレナリン受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド薬、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔薬、NMDAアンタゴニスト、及び例えば、「医師用卓上参考書2003（Physician's Desk Reference 2003）」に見出される他の治療薬など、疼痛を治療する又は予防するのに使用される従来の治療薬があるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、サリチル酸アセタート（Aspirin（登録商標））、セレコキシブ（Celebrex（登録商標））、Enbrel（登録商標）、ケタミン、ガバペンチン（Neurontin（登録商標））、フェニトイン（Dilantin（登録商標））、カルバマゼピン（Tegretol（登録商標））、オクスカルバゼピン（Trileptal（登録商標））、バルプロ酸（Depakene（登録商標））、硫酸モルヒネ、ヒドロモルホン、プレドニゾン、グリセオフルビン、ペントニウム、アレンドロナート、ジフェンヒドラミド（dyphenhydramide）、グアネチジン、ケトロラク（Acular（登録商標））、チロカルシトニン、ジメ

40

50

チルスルホキシド (DMSO)、クロニジン (Catapress (登録商標))、プレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、プビバカイン、リドカイン、アセトアミノフェン、ノルトリプチリン (Pamelor (登録商標))、アミトリプチリン (Elavil (登録商標))、イミプラミン (Tofranil (登録商標))、ドキシピン (Sinequan (登録商標))、クロミプラミン (Anafranil (登録商標))、フルオキセチン (Prozac (登録商標))、セルトラリン (Zoloft (登録商標))、ネファゾドン (Serzone (登録商標))、ベンラファキシン (Effexor (登録商標))、トラゾドン (Desyrel (登録商標))、ププロピオン (Wellbutrin (登録商標))、メキシレチン、ニフェジピン、プロプラノロール、トラマドール、ラモトリギン、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトルフアン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、チザニジン、及びフェノキシベンザミンがあるが、これらに限定されない。

10

【0130】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、ステロイド、光増感剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、血管新生の制御因子、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症性化合物若しくは血管新生抑制化合物、又はそれらの組み合わせがあるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、ベルテポルフィン、ブルリチン (purlytin)、血管新生抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、ペントキシフィリン、エチオプルプリンスズ、モテキサフィンルテチウム、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-1-メチルエチルイジンビス(オキシ)プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、ラタノプロスト (米国特許第6,225,348号を参照)、テトラサイクリン及びその誘導体、リファマイシン及びその誘導体、マクロライド、メトロニダゾール (米国特許第6,218,369号及び第6,015,803号)、ゲニステイン、ゲニスチン、6'-O-Malゲニスチン、6'-O-Acゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6'-O-Malダイジン、6'-O-Acダイジン、グリシテイン、グリシチン、6'-O-Malグリシチン、ピオカニンA、ホルモノネチン (米国特許第6,001,368号)、トリアムシノロンアセトミド (triamcinolone acetomide)、デキサメタゾン (米国特許第5,770,589号)、サリドマイド、グルタチオン (米国特許第5,632,984)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、トランスフォーミング増殖因子b (TGF-b)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、プラスミノゲン活性化因子2型 (PAI-2)、EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals社)、LY333531 (Eli Lilly社)、Miravant、及びRETISERTインプラント (Bausch & Lomb社)があるが、これらに限定されない。上記参考文献の全ては、参照によりその全体が本明細書中に組み込まれている。

20

30

【0131】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、角質溶解薬、レチノイド、 α -ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌストキシン、インターフェロン、及び免疫調節薬があるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、5-フルオロウラシル、マソプロコール、トリクロロ酢酸、サリチル酸、乳酸、乳酸アンモニウム、尿素、トレチノイン、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌストキシン、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、トランスレチノイン酸、並びにヒト胎盤コラーゲン、動物胎盤コラーゲン、ダーマロゲン、アロダーム、ファシア、シメトラ、オートロゲン、ジデルム、ジブラスト、レソプラスト、及びイソラゲンなどのコラーゲンがあるが、これらに限定されない。

40

【0132】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、抗凝固薬、利尿薬、強心配糖体、カルシウムチャネル遮断薬、血管拡張薬、プロスタサイクリン類似体、エンドセリンアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤 (例えば、PDE V阻害剤)、エンドペプチダーゼ阻害剤、高脂血症治療薬、トロンボキサン阻害剤、及び肺動脈圧を低下させることが公知の他の治療薬があるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、ワルファリン (Coumadin (登録商標))、利尿薬、強心配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、プロスタサイクリンなどの血管拡張薬 (例えば、プロスタグランジンI2 (PGI2))、エポプロステノール (EPO、Floran (登録商標))、トレプロスチニル (Remodulin (登録商標))

50

)、一酸化窒素(NO)、ボセンタン(Tracleer(登録商標))、アムロジピン、エボプロステノール(Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、プロスタサイクリン、タダラフィル(Cialis(登録商標))、シンバスタチン(Zocor(登録商標))、オマパトリラト(Vanlev(登録商標))、イルベサルタン(Avapro(登録商標))、プラバスタチン(Pravachol(登録商標))、ジゴキシニ、L-アルギニン、イロプロスト、ベタプロスト(betaprost)、及びシルデナフィル(Viagra(登録商標))があるが、これらに限定されない。

【0133】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、アントラサイクリン、白金、アルキル化剤、オブリメルセン(Genasense(登録商標))、シスプラチナム、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、タキソテル、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ドキシタキソール、パシリタキセル、ピンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ピノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロナート、ピアキシニ、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、ドキシソルビシン(Doxil(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、プレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、マイトマイシンC、メパクリン、チオテパ、テトラサイクリン、及びゲムシタピンがあるが、これらに限定されない。

【0134】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、クロロキニ、キニーネ、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メフロキニ、ハロファントリン、プリマキン、ヒドロキシクロロキニ、プログアニル、アトバコン、アジスロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモックス、ベンズニダゾール、アンホテリシンB、五価アンチモン化合物(例えば、スチボグルクロン酸ナトリウム)、インターフェロン、イトラコナゾール、死前鞭毛虫(dead promastigote)とBCGとの組み合わせ、ロイコボリン、副腎皮質ステロイド、スルホンアミド、スピラマイシン、IgG(血清学)、トリメトプリム、及びスルファメトキサゾールがあるが、これらに限定されない。

【0135】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、抗生物質(治療的又は予防的)、例えば、限定はされないが、アンピシリン、クラリスロマイシン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナマイシン、及びエリスロマイシン;抗ウイルス薬、例えば、限定はされないが、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリン;免疫グロブリン;血漿;免疫増強薬、例えば、限定はされないが、レバミソール及びイソプリノシン;生物学的製剤、例えば、限定はされないが、ガンマグロブリン、トランスファー因子、インターロイキン、及びインターフェロン;ホルモン、例えば、限定はされないが、胸腺ホルモン;及び他の免疫学的薬剤、例えば、限定はされないが、B細胞刺激因子(例えば、BAFF/BlyS)、サイトカイン(例えば、IL-2、IL-4及びIL-5)、増殖因子(例えば、TGF-)、抗体(例えば、抗CD40及びIgM)、非メチル化CpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド、及びワクチン(例えば、ウイルス性及び腫瘍ペプチドワクチン)があるが、これらに限定されない。

【0136】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、ドーパミンアゴニスト又はアンタゴニスト、例えば、限定はされないが、レボドパ、L-DOPA、コカイン、 -メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、パーズリン、メシル酸フェノドルパム、カベルゴリン、プラミベキソールジヒドロクロリド、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドパ、メシル酸ペルゴリド、Sinemet CR、及びSymmetrel;MAO阻害剤、例えば、限定はされないが、イプロニアジド、クロルジリン、フェネルジン及びイソカルボキサジド;COMT阻害剤、例えば、限定はされないが、トルカボン及びエンタカボン;コリン

エステラーゼ阻害剤、例えば、限定はされないが、サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化ブラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム、ピリドスチグミン、及びデメカリウム；抗炎症薬、例えば、限定はされないが、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルピンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロートン、オーロチオグルコース、金チオリングゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロン、又はベタメタゾン及び他のグルココルチコイド；並びに制吐薬、例えば、限定はされないが、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン (bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペンジル (oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物があるが、これらに限定されない。

【0137】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、免疫調節薬、免疫抑制薬、降圧薬、抗痙攣薬、血栓溶解薬、抗血小板薬、統合失調症治療薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アマンタジン、並びにCNS損傷/障害及び関連の症候群を有する患者において使用される他の公知の又は従来薬剤があるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、ステロイド（例えば、グルココルチコイド、例えば、限定はされないが、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、及びベタメタゾン）；抗炎症薬、限定はされないが、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルピンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロートン、オーロチオグルコース、金チオリングゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロン；限定はされないが、db-cAMPを含むcAMP類似体；l-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dl-トレオ-メチルフェニデート、l-エリトロ-メチルフェニデート、d-エリトロ-メチルフェニデート、dl-エリトロ-メチルフェニデート及びそれらの混合物を含むメチルフェニデート薬を含む薬剤；並びに

利尿薬、例えば、限定はされないが、マンニトール、フロセミド、グリセロール、及び尿素があるが、これらに限定されない。

【0138】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗てんかん薬（ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、トピラマート）、抗不整脈薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、選択的炎症性メディエーター阻害剤、オピオイド薬、第2の免疫調節性化合物、組合せ薬剤、及び睡眠療法に使用される他の公知の又は従来薬剤があるが、これらに限定されない。具体的な例を挙げると、ニューロンチン、オキシコンチン、モルヒネ、トピラマート、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、カルバマゼピン、レボドパ、L-DOPA、コカイン、
10
-メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンズトロピン、パーズリン、メシル酸フェノルドパム、カベルゴリン、プラミベキソールジヒドロクロリド、ロビニロール、塩酸アマタジン、塩酸セレギリン、カルビドパ、メシル酸ペルゴリド、シネメットCR、シンメトレル、イプロニアジド、クロルジリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、フィゾスチグミンプロミド、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム（ambenonim chloride）、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化ブラリドキシム、塩化オビドキシム、トリメドキシムプロミド、ジアセチルモノオキシム、エドロホニウム、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、
20
ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ（refecoxib）、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、RHo-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルピンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロートン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、
30
メトトレキサート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ベタメタゾン及び他のグルココルチコイド、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペンジル、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物があるが、これらに限定され
40

【0139】

更なる第2の活性剤の例を挙げると、インターロイキン、例えば、IL-2（組換えIL-11（「rIL2」）及びカナリアボックスIL-2を含む）、IL-10、IL-12及びIL-18；インターフェロン、例えば、インターフェロン γ -2a、インターフェロン γ -2b、インターフェロン γ -n1、インターフェロン γ -n3、インターフェロン α -1a、及びインターフェロン α -1b；及びG-CSF；ヒドロキシ尿素；プチラート又は酪酸誘導体；亜酸化窒素；HEMOXIN（商標）（NIPRISAN（商標）；米国特許第5,800,819号を参照）；Gardosチャンネルアンタゴニスト、例えば、クロトリマゾール及びトリアリールメタン誘導体；デフェロキサミン；プロテインC；並びに血液又は代用血液、例えば、Hemospan（商標）若しくはHemospan（商標）PS（Sangart社）の輸注があるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0140】

ヘテロアリアル化合物及び第2の活性剤の患者への投与は、同一の又は異なる投与経路によって、同時に又は連続的に行うことができる。特定の活性剤に用いられる特定の投与経路の適合性は、活性剤それ自身（例えば、血流に進入するより先に分解することなく経口投与できるか否か）、及び治療されている疾患によって決まるであろう。ヘテロアリアル化合物の好ましい投与経路は、経口である。第2の活性剤又は本発明の成分の好ましい投与経路は、当業者には公知である。例えば、「医師用卓上参考書（Physician's Desk Reference）」1755-1760（56版、2002）を参照されたい。

【0141】

一実施態様において、第2の活性剤は、静脈内又は皮下に、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で、1日に1回又は2回投与される。該第2の活性剤の具体的な量は、使用される特定の薬剤、治療又は管理されている疾患の種類、疾患の重症度及びステージ、並びにヘテロアリアル化合物及び患者に同時に投与される任意の別の活性剤の量によって決まるであろう。

10

【0142】

更に、限定はされないが、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、及び免疫療法を含む既存療法と関連する有害な又は望ましくない作用を低減する、治療する、及び/又は予防する方法を本明細書中に提供する。ヘテロアリアル化合物及び他の活性成分は、既存療法と関連する有害作用が生じるより先に、その最中に、又はその後、患者に投与することができる。

20

【0143】

（4.5 医薬組成物及び投与経路）

有効量のヘテロアリアル化合物を含む組成物、並びに有効量のヘテロアリアル化合物、及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物を本明細書中に提供する。いくつかの実施態様において、本明細書中に記載の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投与又は局所投与に適している。

【0144】

ヘテロアリアル化合物は、製剤の従来形態、例えば、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤及びシロップ剤で、経口又は非経口的に患者へ投与することができる。適当な製剤は、従来の有機又は無機添加物、例えば、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、又はデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、又はクエン酸カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、又はラウリル硫酸ナトリウム）、香味剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン、又はオレンジパウダー）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、又はプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、又は酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン（polyvinyl pyrrolidone）、又はステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）、及びベースワックス（例えば、カカオバター、白色ワセリン、又はポリエチレングリコール）を使用して、通常用いられる方法によって製造することができる。医薬組成物中のヘテロアリアル化合物の有効量は、所望の作用を発揮するであろうレベル；例えば、経口及び非経口投与の両方の単位用量において、患者の体重の約0.005mg/kg～患者の体重の約10mg/kgとすることができる。

30

40

【0145】

患者に投与されるヘテロアリアル化合物の用量は、幾分広く変化しやすく、かつ医療関

50

係者の判断に従い得る。概して、ヘテロアリアル化合物は、患者の体重の約0.005mg/kg～患者の体重の約10mg/kgの用量で、1日に1～4回、投与することができるが、上記用量は、患者の年齢、体重、及び医学的状態、並びに投与の形式に応じて適正に変化し得る。一実施態様において、該用量は、患者の体重の約0.01mg/kg～患者の体重の約5mg/kg、患者の体重の約0.05mg/kg～患者の体重の約1mg/kg、患者の体重の約0.1mg/kg～患者の体重の約0.75mg/kg、又は患者の体重の約0.25mg/kg～患者の体重の約0.5mg/kgである。一実施態様において、1日あたり1回投与される。いずれの所与の場合においても、投与されるヘテロアリアル化合物の量は、活性化化合物の溶解度、使用される製剤、及び投与経路などの因子によって決まるであろう。

【0146】

別の実施態様において、約0.375mg/日～約750mg/日、約0.75mg/日～約375mg/日、約3.75mg/日～約75mg/日、約7.5mg/日～約55mg/日、又は約18mg/日～約37mg/日のヘテロアリアル化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、疾患又は障害の治療又は予防方法を本明細書中に提供する。

【0147】

別の実施態様において、約1mg/日～約1200mg/日、約10mg/日～約1200mg/日、約100mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約1200mg/日、約600mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約800mg/日、又は約600mg/日～約800mg/日のヘテロアリアル化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、疾患又は障害の治療又は予防方法を本明細書中に提供する。特定の実施態様において、本明細書中に開示される方法は、400mg/日、600mg/日、又は800mg/日のヘテロアリアル化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0148】

別の実施態様において、約1mg～2000mg、約1mg～約200mg、約35mg～約1400mg、約125mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、又は約500mg～約1000mgのヘテロアリアル化合物を含む、単位投与製剤を本明細書中に提供する。

【0149】

特定の実施態様において、約100mg又は400mgのヘテロアリアル化合物を含む、単位投与製剤を本明細書中に提供する。

【0150】

別の実施態様において、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、又は1400mgのヘテロアリアル化合物を含む、単位投与製剤を本明細書中に提供する。

【0151】

ヘテロアリアル化合物は、1日に1、2、3、4回又はそれ以上、投与することができる。

【0152】

ヘテロアリアル化合物は、便宜のために経口投与することができる。一実施態様において、経口投与される場合、ヘテロアリアル化合物は、食事及び水とともに投与される。別の実施態様において、ヘテロアリアル化合物は、水又はジュース（例えば、リンゴジュース又はオレンジジュース）に分散され、懸濁剤として経口投与される。別の実施態様において、経口投与される場合、ヘテロアリアル化合物は、絶食状態で投与される。

【0153】

またヘテロアリアル化合物は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に（percutaneously）、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腔内に、経皮的に（transdermally）、直腸に、粘膜に、吸入により、又は耳、鼻、眼若しくは皮膚に局所的に投与することができる。投与方法は、医療関係者の裁量に任され、一部、疾患の部位によって決まる。

【0154】

一実施態様において、追加的な担体、賦形剤又はビヒクルもなく、ヘテロアリアル化合物を含むカプセル剤を本明細書中に提供する。

10

20

30

40

50

【0155】

別の実施態様において、有効量のヘテロアリアル化合物、及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む、組成物を本明細書中に提供する。ここで、医薬として許容し得る担体又はビヒクルは、賦形剤、希釈剤、又はそれらの混合物を含むことができる。一実施態様において、該組成物は医薬組成物である。

【0156】

該組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤などの形態とすることができる。組成物は投与単位において、日用量又は日用量の適宜の画分を含むように製剤することができ、該投与単位は、単一の錠剤若しくはカプセル剤、又は適宜量の液剤であってよい。一実施態様において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から製造される。一般に、組成物の全てが、製薬化学で公知の方法に従って製造される。カプセル剤は、ヘテロアリアル化合物を適当な担体又は希釈剤と混合すること、及び適切な量の混合物をカプセルに充填することによって製造することができる。通常の担体及び希釈剤を挙げると、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース、特に結晶性及び微結晶性セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール及びスクロース、澱粉、及び同様の食用粉末があるが、これらに限定されない。

10

【0157】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、又は乾式造粒によって製造することができる。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、潤滑剤及び崩壊剤、並びに化合物を包含する。典型的な希釈剤を挙げると、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉砂糖がある。粉末セルロース誘導体も有用である。一実施態様において、医薬組成物はラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖類などの物質である。天然及び合成ガムも都合がよく、アラビアゴム、アルギナート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含む。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及びワックスも結合剤として作用する。

20

【0158】

潤滑剤は、錠剤及びパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤に必要となり得る。潤滑剤は、タルクなどの滑りやすい固形物、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、並びに硬化植物油から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤した場合に膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。それらを挙げると、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、及びガムがある。より具体的には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ (powdered natural sponge)、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウム同様使用することができる。錠剤は、香料及びシーラントである糖でコーティングするか、又は膜形成保護剤でコーティングして、錠剤の溶解特性を変更することができる。また該組成物は、例えば、製剤にマンニトールなどの物質を使用することによって、咀嚼錠として製剤することができる。

30

【0159】

ヘテロアリアル化合物を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤が使用され得る。カカオバターは、従来坐剤の基剤であり、ワックスの追加により改良され、その融点をわずかに上昇させることができる。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤の基剤が、広く使用されている。

40

【0160】

ヘテロアリアル化合物の効果は、適切な製剤によって遅延させるか、又は延長させることができる。例えば、ヘテロアリアル化合物の緩徐溶解性ペレットを製造し、錠剤若しくはカプセル剤に組み込むか、又は徐放性埋め込み型デバイスとして組み込むことができる。また該技術は、いくつかの異なる溶解速度のペレットを製造すること、及び該ペレットの混合物をカプセルに充填することを含む。錠剤又はカプセル剤は、予測可能な期間、

50

溶解に耐える膜でコーティングすることができる。非経口製剤でも、ヘテロアリアル化合物を、血清に徐々に分散させる油性又は乳化されたビヒクルに溶解させること、又は懸濁させることによって、長時間作用させることができる。

【実施例】

【0161】

(5. 実施例)

Chem-4D Draw (ChemInnovation Software社、San Diego, CA) 又はChemDraw Ultra (Cambridgesoft社、Cambridge, MA) を使用して、化学構造の名称を生成した。

【0162】

以下の略語を、説明及び実施例に使用した。

10

【表1】

AmPhos:	p-ジメチルアミノフェニルジ-tert-ブチルホスフィン	
Boc:	tert-ブトキシカルボニル	
dba:	ジベンジリデンアセトン	
DMSO:	ジメチルスルホキシド	
ESI:	エレクトロスプレーイオン化	
HPLC:	高速液体クロマトグラフィー	20
mp:	融点	
MS:	質量分析	
NBS:	N-ブロモスクシンイミド	
NMR:	核磁気共鳴	
TFA:	トリフルオロ酢酸	
TLC:	薄層クロマトグラフィー	
MTBE:	メチルtert-ブチルエーテル	30

【0163】

以下の実施例は、例として示され、限定するものではない。

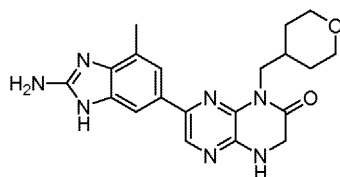
【0164】

(5.1 合成実施例)

(実施例1: 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化40】

40



(A. エチル2-(6-クロロピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

2,6-ジクロロピラジン (50g, 336mmol) 及び2-アミノ酢酸エチル (34.6g, 336mmol) に、トリエチルアミン (140mL, 1007mmol) 及びアセトニトリル (350mL) を加えた。反応を 80 で3日間加熱した。沈殿したトリエチルアミン塩を、濾過により除去し、酢酸エチル

50

及びヘキサン(1:1)で複数回洗浄した。濾液及び洗浄溶媒を合わせて、濃縮した。得られた白黄色の沈殿物を濾過し、ヘキサン中20%酢酸エチルで洗浄して、オフホワイトの固体を得た。濾液で同じプロセスを行い、オフイエローの固体の更なるバッチを得た。該バッチを合わせて、表題化合物(35.5g、164mmol、49%収率)を得た。MS(ESI) m/z 216.1[M+1]⁺。

【0165】

(B. エチル2-(ピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

エチル2-(6-クロロピラジン-2-イルアミノ)アセタート(23.6g、109mmol)を、非変性エタノール(250mL)に溶解し、炭酸カリウム(15.13g、109mmol)を加えた。反応を窒素下に置き、水酸化パラジウム(3.84g、5.47mmol)を加えた。反応を、水素雰囲気下で18時間攪拌した。更なる水酸化パラジウム(3.84g、5.47mmol)を加え、反応を更なる水素で充満させ、一晚攪拌した。反応をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物(15.13g、84mmol、76%収率)を得た。MS(ESI) m/z 182.3[M+1]⁺。

10

【0166】

(C. エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

エチル2-(ピラジン-2-イルアミノ)アセタート(7.6g、41.9mmol)を、ジメチルスルホキシド(80mL)及び水(4.00mL)に溶解し、0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(18.66g、105mmol)を15分にわたってゆっくりと加え、反応を室温まで温め、48時間攪拌した。更なる1.5当量のN-ブロモスクシンイミドを加え、一晚攪拌した。反応混合物を氷水(200mL)に注ぎ、酢酸エチル(150mL)で抽出した。水層を炭酸ナトリウムで、pH~7までゆっくりと中和し、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。有機層を溜め、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中25~33%酢酸エチルでトリチュレイトし、得られた沈殿物を濾過して、黄色固体を得た。残留した褐色の残渣を、Biotage社シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60%酢酸エチル)を使用して精製し、別バッチのオフイエローの固体を得た。2つのバッチを合わせて、24gの表題化合物(24g、71mmol、75%収率)を得た。MS(ESI) m/z 338.1[M]⁺、340.1[M+2]⁺、342.1[M+4]⁺。

20

【0167】

(D. エチル2-(5-プロモ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

30

エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート(2.00g、5.90mmol)、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(0.713g、6.19mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.08mL、17.70mmol)及びジメチルスルホキシド(4mL)を、攪拌子を有するマイクロ波バイアルで混合し、Biotage社Emrys Optimizerマイクロ波反応器において、150℃で1時間加熱した。得られた混合物を、メタノールを用いて丸底フラスコに移した。メタノール及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、減圧下で除去し、残渣を、Biotage社フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5~100%酢酸エチル)を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を分液漏斗中で合わせて、水で2回、及びブラインで1回洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を高真空下、50℃で乾燥して、不純物の所望の生成物(1.578g)を、琥珀色のワックス状固体として得て、これを、更なる精製なしに次の工程に用いた。MS(ESI) m/z 373.4[M]⁺、375.4[M+2]⁺。

40

【0168】

(E. 7-プロモ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

密封容器中の、エチル2-(5-プロモ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート(1.474g、3.95mmol)の、酢酸(13mL)攪拌溶液を、油浴において、120℃で2時間加熱した。酢酸を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチルと飽和水性重炭酸ナトリウムとの間で分配し、振盪し、層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し

50

た。残渣を、ジクロロメタン及びヘキサン中に取り、得られた固体を真空濾過により回収した。固体をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、所望の生成物 (0.879g、2.688mmol、68%収率) を、紫色の固体として得た。MS(ESI) m/z 327.1[M]⁺、329.0 [M+2]⁺。

【0169】

(F. 2-メチル-6-ニトロ-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)アニリン)

4-ブromo-2-メチル-6-ニトロアニリン (5g、21.64mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.50g、21.64mmol)、酢酸カリウム (6.37g、64.9mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (100mL) を混合し、真空下で脱気した。酢酸パラジウム (0.243g、1.082mmol) を加え、該系を再度脱気した。反応を90℃に2時間加熱した。反応を、水及びジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%酢酸エチル) により精製して、黄色の固体 (5.3g、19.0mmol、88%収率) を得た。MS(ESI) m/z 279.0[M+1]⁺。

10

【0170】

(G. 3-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)ベンゼン-1,2-ジアミン)

2-メチル-6-ニトロ-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)アニリン (5.3g、19.06mmol) の、メタノール (50mL) 溶液を、窒素ガスでパージした。パラジウム炭素 (10重量%、50mg) を加え、反応混合物を、水素バルーン下で16時間攪拌した。反応をセライトで濾過し、濾過ケーキをメタノールですすいだ。濾液を濃縮し、得られた材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) により精製して、暗色のオイルを得た。該オイルを、ヘキサン中10%エーテルでトリチュレイトして、黄褐色の固体 (4.2g、16.9mmol、89%収率) を得た。MS(ESI) m/z 248.9[M+1]⁺。

20

【0171】

(H. 7-(3,4-ジアミノ-5-メチルフェニル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

3-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)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.523g、2.109mmol)、7-ブromo-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.600g、1.834mmol)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1) (0.150g、0.183mmol)、炭酸ナトリウム (水中1M、5.50mmol)、1,4-ジオキサン (4.1 mL) 及びイソプロパノール (1.4mL) を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、100℃で3.5時間加熱した。得られた混合物を、ジクロロメタン中20%メタノールで希釈し、全ての揮発物を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタン中20%メタノールに取り、シリカゲルを用いて減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中1~10%メタノール) を使用して精製し、所望の生成物 (0.669g、1.818mmol、99%収率) を、褐色の固体として得た。MS(ESI) m/z 369.1[M+1]⁺。

30

【0172】

(I. 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

N,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中の臭化シアン (0.059g、0.556mmol) を、7-(3,4-ジアミノ-5-メチルフェニル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.195g、0.529mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3mL) 攪拌溶液に、0℃で加えた。得られた濃褐色の混合物に蓋をし、室温で16時間攪拌した。得られた混合物をメタノールで希釈し、濾過し、逆相分取HPLC (5~50%アセトニトリル + 水中0.1%TFA + 0.1%TFA、30分間) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。残渣を、Phenomenex社StrataX-Cイオン交換カラムにロードした。該カラムを、水、アセトニトリル、メタノール、及びメタノール中5%水酸化アンモニウムで、連続的に洗浄した。生成物は、メタノール中5%水

40

50

酸化アンモニウムで溶離し、これを減圧下で濃縮し、高真空下50 で乾燥して、所望の生成物 (0.130g、0.331mmol、62%収率) を橙色の固体として得た。

【化41】

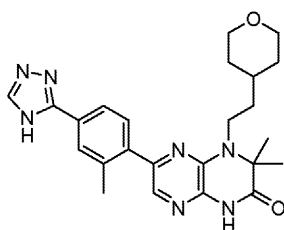
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O 及び DMSO-d_6) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (d, $J=6.64$ Hz, 2H), 3.84 - 3.90 (m, 2H), 3.24 (t, $J=11.32$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 1.59 (d, $J=12.10$ Hz, 2H), 1.25 - 1.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 394.2 $[\text{M}+1]^+$.

10

【0173】

(実施例2: 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化42】



20

(A. 3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

4-ブromo-3-メチルベンゾニトリル (10.0g、51.0mmol) を、攪拌しながらエタノール (200mL) に溶解し、窒素下で0 に冷却した。塩化水素ガスを、反応混合物に20分間通気した。得られた反応混合物に蓋をし、室温までゆっくりと温めながら、5.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空下で乾燥して、13.86gのオフホワイトの固体を得た。該オフホワイトの固体、ギ酸ヒドラジド (4.48g、74.6mmol)、トリエチルアミン (28.0mL、199mmol) 及びエタノール (90mL) を、密封管で混合し、攪拌しながら90 で6.5時間加熱した。全ての溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を熱酢酸エチル (13mL) に溶解し、蓋をし、室温で一晩静置した。溶媒を、フラスコの底の固体からデカントした。溶媒を、酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄し、真空下45 で乾燥して、所望の生成物 (7.47g、31.4mmol、63%収率) を淡黄色の固体として得た。MS(ESI) m/z 238.2 $[\text{M}]^+$ 、240.3 $[\text{M}+2]^+$ 。

30

【0174】

(B. 3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール (2.00g、8.40mmol) を、テトラヒドロフラン (10mL) に、窒素下、攪拌しながら、室温で溶解した。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.80mL、42.0mmol) 及びメタンスルホン酸 (0.027mL、0.42mmol) を加え、得られた混合物を、還流冷却器下、窒素下、50 で20時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中10~30~50%酢酸エチル) により、所望の生成物 (2.64g、8.22mmol、98%収率) を黄色のオイルとして得た。MS(ESI) m/z 322 $[\text{M}]^+$ 、324 $[\text{M}+2]^+$ 。

40

【0175】

(C. 3-(3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

50

3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール (2.294g、7.12mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.898g、7.48mmol)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1) (291mg、0.36mmol)、酢酸カリウム (2.096g、21.4mmol) 及びジメチルスルホキシド (15mL) を、丸底フラスコで混合し、撹拌した。フラスコ中の空気を真空下で除去し、窒素で3回置換した。得られた混合物を、窒素下、90 °で4時間加熱した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を水で2回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中30~50%酢酸エチル) により、ワックス状の半固体を得て、これを、ヘキサンを用いて45 °でトリチュレイトした。得られた固体を真空下で乾燥して、所望の生成物 (2.10g、5.69mmol、80%収率) をピンク色の粉末として得た。MS(ESI) m/z 370[M+1]⁺。

10

【0176】

(D. tert-ブチル1-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)-2-メチル-1-オキシプロパン-2-イルカルバマート)

1,1'-カルボニルジイミダゾール (2.63g、16.24mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 及びジクロロメタン (8mL) 中の、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロパン酸 (3.00g、14.76mmol) の撹拌溶液に、室温で加えた。得られた透明な無色混合物を、窒素下、室温で3時間撹拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.86mL、22.14mmol) を加え、続いて、3,5-ジブromoピラジン-2-アミン (5.60g、22.14mmol) を加えた。得られた混合物を、還流冷却器下、窒素下、50 °で71時間加熱した。ジクロロメタンを、減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中30%酢酸エチルでトリチュレイトし、固体を真空濾過により回収した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中5~50%酢酸エチル) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を、濾過によって得られた固体と合わせて、減圧下で濃縮した。残渣を高真空下で乾燥して、所望の生成物 (2.38g、5.43mmol、37%収率) をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z 439.3[M+1]⁺、461.1[M+Na]⁺。

20

【0177】

(E. N-(3,5-ジブromoピラジン-2-イル)-2-メチル-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)プロパンアミドトリフルオロアセタート)

TFA (3.66mL、47.5mmol) を、tert-ブチル1-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)-2-メチル-1-オキシプロパン-2-イルカルバマート (1.04g、2.374mmol) のジクロロメタン (20mL) 撹拌溶液に加えた。得られた透明な黄色溶液を、室温で3時間撹拌した。全ての揮発物を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥して、黄色の半固体を得た。MS(ESI) m/z 339.1[M+1]⁺。硫酸ナトリウム (1.686g、11.87mmol) を加え、続いて、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド (0.396g、3.09mmol) 及び1,2-ジクロロエタン (20mL) を加えた。得られた混合物を激しく撹拌し、還流冷却器下、窒素下、80 °で2.5時間加熱した。更なる2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド (0.100g、0.780mmol) 及び硫酸ナトリウム (1.00g、7.04mmol) を加え、80 °での加熱を、更に2時間続けた。得られた黄色溶液を、固体の硫酸ナトリウムからピペットにより除去して、撹拌子を有する、乾燥した250mLの丸底フラスコに入れた。得られた混合物を激しく撹拌し、窒素下で0 °まで冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.553g、2.61mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を、窒素下、0 °で30分間激しく撹拌した。冷浴を取り除き、得られた混合物を窒素下、室温で2時間撹拌した。混合物を0 °まで冷却し、更なるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.250g、1.180mmol) を加えた。冷浴を取り除き、得られた混合物を窒素下、室温で1.5時間撹拌した。更なるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.055g、0.260mmol) を加えた。得られた混合物を、窒素下、室温で1時間、激しく撹拌し、次いで、0 °で一晩撹拌した。得られた混合物をメタノールで希釈し

30

40

50

、揮発物を減圧下で除去した。残渣をメタノールに取り、濾過し、逆相分取HPLC(10~40%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。残渣を真空下で乾燥して、所望の生成物(0.890g、1.978mmol、67%収率)を淡黄色の発泡固体として得た。MS(ESI) m/z 451.3[M+1]⁺。

【0178】

(F. 6-プロモ-3,3-ジメチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)-2-メチル-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)プロパンアミドトリフルオロアセタート(0.856g、1.517mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.321mL、7.59mmol)及び1,4-ジオキサソ(25mL)を、撪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージし、得られた混合物を密封し、激しく撪拌し、110℃で2.5時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5~50%酢酸エチル)を使用して精製し、所望の生成物(0.394g、1.068mmol、70%収率)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 369.4[M]⁺、371.3[M+2]⁺。

10

【0179】

(G. 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

3-(3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール(1当量)、6-プロモ-3,3-ジメチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1)(0.1当量)、水中1Mの炭酸ナトリウム(3当量)、1,4-ジオキサソ及びイソプロパノールを混合し、系を窒素でパージした。得られた混合物を激しく撪拌し、100℃で1.5時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、メタノールで希釈し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタンと水との間で分配し、振盪し、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20~100%酢酸エチル、続いて、ジクロロメタン中0~10%メタノール)を使用して精製し、97%収率の所望の生成物を得た。MS(ESI) m/z 532.7[M+1]⁺。

20

30

【0180】

(H. 3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

水中6Nの塩酸を、3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンのエタノール撪拌混合物に、80℃で加えた。得られた混合物を激しく撪拌し、還流冷却器下、窒素下、80℃で70分間加熱した。得られた混合物を濾過し、逆相分取HPLC(10~65%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、飽和水性重炭酸ナトリウムで中和し、アセトニトリルを減圧下で除去した。固体を真空濾過により回収し、水及びジエチルエーテルで十分に洗浄し、高真空下50℃で乾燥して、48%収率の所望の生成物を得た。

40

【化 4 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

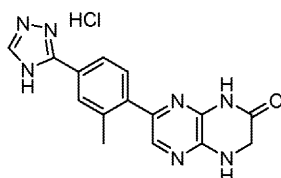
δ (ppm) 11.32 (br. s., 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 2.93, 11.13 Hz, 2H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 10.93 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.51 - 1.66 (m, 5H), 1.49 (s, 6H), 1.11 - 1.26 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 448.3 [M+1]⁺.

【 0 1 8 1】

10

(実施例3: 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩)

【化 4 4】



(A. エチル2-(5-ブromo-3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

20

エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例1.Cを参照)(1.06g、3.13mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(0.601g、3.60mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.63mL、9.38mmol)及びジメチルスルホキシド(1.6mL)を、攪拌子を有するマイクロ波バイアルで混合し、マイクロ波反応器において150 で2時間加熱した。得られた混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5~60%酢酸エチル)を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて、ほぼ乾燥するまで減圧下で濃縮した。酢酸エチル(2mL)及びヘキサン(18mL)を加えた。得られた固体を真空濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥して、所望の生成物(0.636g、1.495mmol、48%収率)を淡いピンク色の固体として得た。

30

【化 4 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 5.63 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 4.81 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.47 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.20, 8.24 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.67 Hz, 2H), 3.96 - 4.15 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.17 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 425.3 [M]⁺, 426.9 [M+2]⁺.

【 0 1 8 2】

40

(B. 7-ブromo-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オントリフルオロアセタート)

エチル2-(5-ブromo-3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート(0.484g、1.138mmol)、メタノール(0.461mL、11.38mmol)及びTFA(7mL)を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、油浴において75 で25分間加熱した。得られた混合物を水(14mL)で希釈し、室温で5分間攪拌した。固体を真空濾過により回収し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥して、所望の生成物(0.375g、1.093mmol、96%収率)をピンク色の固体として得た。MS(ESI) *m/z* 229.0[M]⁺, 231.3[M+2]⁺.

【 0 1 8 3】

(C. 7-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-

50

イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

3-(3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール(実施例2.Cを参照)(0.465g、1.259mmol)、7-プロモ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オントリフルオロアセタート(0.432g、1.259mmol)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1)(0.103g、0.126mmol)、炭酸ナトリウム(水中1M、3.78mL、3.78mmol)、1,4-ジオキサン(2.5mL)及びイソプロパノール(1mL)を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、100 で70分間加熱した。得られた混合物を、水及びジクロロメタンで希釈し、フリット漏斗で濾過した。固体をジクロロメタン中20%メタノールで洗浄した。濾液及び洗浄物を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセトニトリルでトリチュレイトした。水を加えた。固体を真空濾過により回収し、水及びジエチルエーテルで十分に洗浄した。固体をジクロロメタン中20%メタノールで洗浄した。濾液及び洗浄物を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。残渣を熱DMSO及びメタノールに取り、濾過し、逆相分取HPLC(20~65%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、飽和水性重炭酸ナトリウムで中和し、ほぼ乾燥するまで減圧下で濃縮した。固体を真空濾過により回収し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、所望の生成物(0.072g、0.184mmol、15%収率)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z 392.1[M+1]⁺。

10

20

【0184】

(D. 7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩)

塩酸(水中6N、0.149mL、0.894mmol)を、7-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.070g、0.179mmol)のエタノール(3mL)攪拌溶液に、80 で加えた。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、80 で加熱した。得られた混合物を80 で25分間加熱し、次いで、室温まで冷却した。固体を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、高真空下40 で乾燥して、所望の生成物(0.058g、0.169mmol、94%収率)を白色の固体として得た。

30

【化46】

¹H NMR

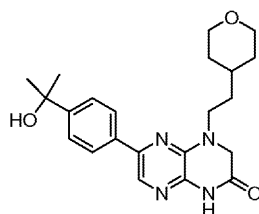
(300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.37$, 7.97 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.97$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 308.3 [M+1]⁺。

【0185】

(実施例4: 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

40

【化47】



(A. 2-プロモ-N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)アセトアミド)

2-アミノ-3,5-ジプロモピラジン(6.17g、23.7mmol)及びプロモ酢酸無水物(3.0g、11

50

.9mmol) の、アセトニトリル (40mL) 溶液を、70 で攪拌した。出発材料の完全な消費時 (TLCにより) に、溶液を濃縮し、水と酢酸エチルとの間で分配した (3×)。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた材料を、Biotage社カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中5~80%酢酸エチル) を使用して精製し、表題化合物 (3.78g、10.1mmol、85%収率) を得た。MS(ESI) m/z 372.1[M-2]⁺、374.0[M]⁺、376.1[M+2]⁺、378.3[M+4]⁺。

【0186】

(B. 6-プロモ-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

2-プロモ-N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)アセトアミド (3.30g、8.83mmol)、及び2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン塩酸塩 (1.46、8.83mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (6.67mL、35.3mmol) を混合し、85 で加熱した。出発材料の完全な消費時 (TLCにより) に、反応溶液を濃縮し、Biotage社クロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (1.53g、4.48mmol、50%収率) を得た。MS(ESI) m/z 341.4[M]⁺、343.1[M+2]⁺。

【0187】

(C. 2-(4-プロモフェニル)プロパン-2-オール)

1-(4-プロモフェニル)エタノン (9.25g、46.5mmol) を、テトラヒドロフラン (200mL) に溶解した。溶液を、-50 の浴槽で冷却した。メチルマグネシウムプロミド (エーテル中3M、46.5mL、139mmol) を15分間にわたって加えた。反応を室温まで温め、次いで、20時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、オイルを得た。該オイルをシリカゲルカラム (ヘキサン中0~20%酢酸エチル) で精製して、無色のオイル (9.1g、46.2mmol、91%収率) を得た。MS(ESI) m/z 197.1[M]⁺、199.1[M+2]⁺。

【0188】

(D. 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール)

2-(4-プロモフェニル)プロパン-2-オール (4.7g、21.85mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (6.66g、26.2mmol)、酢酸カリウム (6.43g、65.6mmol) 及びジメチルスルホキシド (50mL) を攪拌し、真空下で10分間脱気した。[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1) (0.892g、1.093mmol) を加え、反応を更に5分間脱気した。次いで、反応を窒素下で、2時間80 に加熱した。反応を室温まで冷却し、次いで、1:1のエーテル:酢酸エチル、及び水で抽出した。得られた黒色の懸濁液を、セライトのパッドにより濾過し、濾液を抽出層と合わせた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで、シリカゲルカラム (ヘキサン中0~25%酢酸エチル) で精製した。生成物画分を濃縮し、次いで、ヘキサン中でトリチュレイトして、白色の固体 (4.0g、15.3mmol、70%収率) を得た。MS(ESI) m/z 263.3[M+1]⁺。

【0189】

(E. 6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

6-プロモ-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.250g、0.733mmol)、2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール (0.192g、0.733mmol) 及びジクロロ [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン (0.030g、0.037mmol) を、ジメチルホルムアミド (1.0mL) 中で混合した。水 (0.2mL) 中の炭酸ナトリウム (0.311g、2.93mmol) を加え、次いで、反応溶液をBiotage社Emrys Optimizerマイクロ波反応器において、120 で15分間加熱した。冷却した反応溶液をセライトで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液及び酢酸エチル洗浄物を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。得られた材料を、Biotage社カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中0~5%メタノール) を使用して精製し、次いで、ジメチルホルムアミド及び水でトリ

10

20

30

40

50

チュレイトして、表題化合物 (0.074g、0.19mmol、25%) を得た。

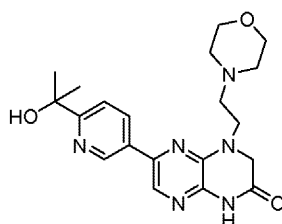
【化 4 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.39$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd, $J=11.1, 2.39$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J=7.59$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J=9.59$ Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397.2 $[\text{M}+1]^+$; mp 210-212 °C.

【 0 1 9 0】

(実施例 5 : 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化 4 9】



10

20

(A. 2-クロロ-N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)アセトアミド)

2-アミノ-3,5-ジプロモピラジン (3.0g、11.9mmol) 及びクロロ酢酸無水物 (4.2g、8.7 mmol) の溶液を、アセトニトリル (10mL) 中、70 °C で16時間反応させた。溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機物を、重炭酸ナトリウム (飽和) 及び炭酸カリウム (水中1.75M) の1:1溶液で洗浄した (4x)。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を、ヘキサン中10%酢酸エチルでトリチュレイトして、表題化合物 (3.12g、9.3mmol、72%収率) を得た。MS(ESI) m/z 328.3 $[\text{M}-1]^+$ 、330.4 $[\text{M}+1]^+$ 、332.3 $[\text{M}+3]^+$ 。

【 0 1 9 1】

(B. N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)-2-ヨードアセトアミド)

2-クロロ-N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)アセトアミド (3.0g、9.11mmol) のアセトン (40mL) 溶液に、アセトン (20mL) に溶解させたヨウ化ナトリウム (13.65g、91mmol) を加えた。溶液を周囲温度で16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (500mL) で希釈し、水で連続的に洗浄して (5x)、青色を取り除いた。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗製生成物を得た。固体を、ヘキサン (40mL) 中10%酢酸エチルで希釈し、フラスコの側面を掻き取りながら超音波処理した。次いで、溶液をヒートガン下で5分間加熱し、その後、周囲温度で超音波処理しながら冷却した。得られた固体を濾過し、更なるヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物 (3.0g、7.13mmol、78%収率) を得た。MS(ESI) m/z 420.3 $[\text{M}-1]^+$ 、422.0 $[\text{M}+1]^+$ 、424.0 $[\text{M}+3]^+$ 。

30

40

【 0 1 9 2】

(C. 6-プロモ-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)-2-ヨードアセトアミド (0.5g、1.188mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.415mL、2.376mmol) 及び2-モルホリノエタンアミン (0.162g、1.248mmol) を、アセトニトリル (5mL) 中で混合した。溶液を45 °C に1時間加熱した。溶液を濃縮し、ヘキサン中75%酢酸エチルで希釈した。得られた固体を濾過し、濾液を回収し、濃縮し、続いて、Biotage社クロマトグラフィー (ヘキサン中0~75%酢酸エチル、次いで、酢酸エチル中0~10%メタノール) により精製して、表題化合物 (0.228g、0.67mmol、78%収率) を得た。

50

ol、56%収率)を得た。MS(ESI) m/z 342.4[M]⁺、344.4[M+2]⁺。

【0193】

(D. 2-(5-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール)

2,5-ジプロモピリジン(1.04g、4.39mmol)を、100mLの丸底フラスコにおいて、トルエン(22mL)に溶解した。混合物を、-78℃まで冷却した。n-ブチルリチウム(3.02mL、4.83mmol)を、滴加した。混合物を30分攪拌し、続いて、アセトン(2mL)を添加した。混合物を40分攪拌し、次いで、室温まで温めた。混合物を塩化アンモニウム(5%aq、50mL)、水(50mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、Biotage(ヘキサン中16%酢酸エチル)により精製した。所望の画分の濃縮により、生成物(0.82g、3.78mmol、86%収率)を得た。MS(ESI) m/z 216.0[M]⁺、218.1[M+2]⁺。

10

【0194】

(E. 2-(5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール)

2-(5-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.34g、1.574mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(0.361mL、1.652mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.182g、0.157mmol)を、50mLの再密封可能なフラスコにおいて、トルエン(5mL)中で混合した。反応を115℃で1.5時間攪拌した。次いで、混合物を、約2mLの容量まで濃縮した。残渣を、Biotage(ヘキサン中16%酢酸エチル)により精製した。所望の画分の濃縮により、表題化合物(0.33g、1.10mmol、70%収率)を得た。MS(ESI) m/z 302.1[M+1]⁺。

20

【0195】

(F. 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

6-プロモ-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.228g、0.666mmol)及び2-(5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.220g、0.733mmol)を、ジメチルホルムアミド(3mL)中で合わせた。溶液を窒素ガスでパージし、続いて、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン(0.109g、0.133mmol)を添加した。溶液を100℃で2時間加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、得られたオイルを、逆相分取HPLC(5~60%アセトニトリル+H₂O中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)により精製し、所望の画分を、Strata-XCイオン交換カラムにロードした。カラムを水、アセトニトリル、メタノール、及びメタノール中5%水酸化アンモニウムで連続的に洗浄した。生成物は、メタノール中5%水酸化アンモニウムで溶離し、これを、減圧下で濃縮し、乾燥して、表題化合物(0.070g、0.18mmol、26%収率)を得た。

30

【化50】

¹H NMR

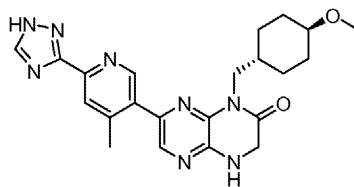
(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.33 (br. s., 1H), 9.05 (d, *J*=1.56 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.59, 2.34 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (t, *J*=6.44 Hz, 2H), 3.54 (t, *J*=4.49 Hz, 4H), 2.62 (t, *J*=6.44 Hz, 2H), 2.40 - 2.48 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 399.2 [M+1]⁺; mp 239-241 °C.

40

【0196】

(実施例6: 1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化51】



(A. 5-ブromo-4-メチルピコリノニトリル)

2,5-ジブromo-4-メチルピリジン (5.0g、19.9mmol)、シアン化銅 (1.43g、15.9mmol)、シアン化ナトリウム (0.801g、16.3mmol) 及びジメチルホルムアミド (30mL) を、密封反応容器で混合し、158 で3時間加熱した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~80%酢酸エチル) により精製した。得られた材料を、第2のシリカゲルカラム (ジクロロメタン中0~20%メタノール) にかけた。きれいな画分を合わせ、濃縮して、表題化合物を白色の固体 (2.30g、11.6mmol、58%収率) として得た。MS(ESI) m/z 198.0[M+1]⁺。

10

【0197】

(B. エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

2000mLの三口丸底フラスコに、ジメチルホルムアミド (860mL) 中の2-アミノ-3,5-ジブromoピラジン (172g、680mmol) を加え、0~5 まで冷却した。炭酸セシウム (288g、884mmol) を一度に加え、続いて、クロロ酢酸エチル (87mL、816mmol) を、一部ずつ加えた。溶液を20~25 まで温め、次いで、55 まで加熱した (発熱は実測最大温度76 が見られた)。内部反応温度が65 まで低下したら、反応を65 で~4時間加熱した。反応を20~25 まで冷却し、濾紙で濾過して、無機塩を除去し、固体をジメチルホルムアミド (3容量) で洗浄した。濾液を16容量の氷水 (8容量の氷/8容量の水) に滴加し、スラリーを12~24時間攪拌した。得られた褐色の固体を、濾過により単離し、水 (10容量) で洗浄し、風乾した。粗製生成物を、メチルt-ブチルエーテル (3.46L、15容量) に溶解した。木炭 (EcosorbのC-906、20wt%、46.1g) を加え、混合物を還流で1時間加熱した。室温まで冷却後、木炭をセライトベッドで除去し、濾液を乾燥するまで濃縮した。粗製物を酢酸エチル (576mL、2.5容量) に溶解し、濃いスラリーになるまで濃縮した。ヘプタン (1.15L、5容量) 中2%酢酸エチルの溶液を加え、混合物を室温で30~60分間攪拌した。生成物を濾過により回収し、ヘプタン (2~3容量) で洗浄し、高真空下、35~40 で16時間乾燥して、所望の化合物をオフホワイトの固体 (109g、47%収率) として得た。第2のクロップ (crop) を、母液から以下のように単離した：濾液を濃縮して、粗製のオイルを得た。酢酸エチル (1容量) を加えた。得られた溶液を、先に単離した生成物にまき、0~5 で1時間冷却した。得られた固体を、濾過により回収し、冷酢酸エチル:ヘプタン (1:1混合物、<1容量) で洗浄した。固体を先述のように乾燥し、第1のクロップと合わせて、表題化合物 (132g、57%総収率) を得た。MS(ESI) m/z 337.8[M-1]⁺、339.8[M+1]⁺、341.8[M+3]⁺。

20

30

【0198】

(C. 7-ブromo-1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート (500mg、1.47mmol)、(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メタンアミン (317mg、2.21mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.77mL、4.42mmol) の、無水ジメチルスルホキシド (8.0mL) 溶液を、マイクロ波容器 (20mL) に入れた。反応を150 に1時間加熱した。反応を水に注ぎ、酢酸エチル (2×100mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を酢酸 (30mL) に溶解し、密封管に入れた。反応を120 に一晩加熱した。溶液を冷却し、減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル (3×100mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、シリカゲルに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50%酢酸エチル) による精製により、明橙色の固体 (400mg

40

50

、1.12mmol、76%収率)を得た。MS(ESI) m/z 355.2[M+]⁺、357.2[M+2]⁺。

【0199】

(D. 1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

7-ブromo-1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(2.71g、7.63mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(3.00g、9.15mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(882mg、0.76mmol)を、無水ジオキサン(40mL)を有する密封管で混合し、窒素ガスでパージした。反応を100℃に4時間加熱した。反応を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、セライトを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)により精製し、所望の画分を合わせ、濃縮して、淡黄色の固体(2.32g、5.28mmol、69%収率)を得た。MS(ESI) m/z 441.1[M+1]⁺。

10

【0200】

(E. 5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリノニトリル)

1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.721g、1.64mmol)、5-ブromo-4-メチルピコリノニトリル(0.323g、1.64mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.150g、0.164mmol)、トリエチルアミン(0.687mL、4.93mmol)、トリ-オルト-トリルホスフィン(0.100g、0.328mmol)及びジメチルホルムアミド(8mL)を、密封反応容器で混合した。窒素を反応に5分間通気し、反応を100℃で3時間加熱した。反応を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%酢酸エチル)により精製した。画分を合わせ、濃縮して、次の工程に直接使用される粗製の表題化合物(0.607g、1.55mmol、94%収率)を得た。MS(ESI) m/z 393.5[M+1]⁺。

20

【0201】

(F. 5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド)

5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリノニトリル(0.607g、1.55mmol)、トリフルオロ酢酸(2.0mL、26.0mmol)及び硫酸(0.5mL、9.38mmol)を混合し、65℃で1時間加熱した。反応pHを、炭酸ナトリウムで10に調節し、得られた溶液を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。有機層を回収し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、逆相分取HPLC(10~100%アセトニトリル+H₂O中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。きれいな画分を合わせて、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、表題化合物を黄色固体(0.425g、1.04mmol、67%収率)として得た。MS(ESI) m/z 411.5[M+1]⁺。

30

【0202】

(G. (Z)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド)

5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド(0.412g、1.00mmol)、ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール(1.5mL)及びテトラヒドロフラン(10mL)を混合し、85℃で3時間加熱した。反応を、反応容器に入れて、窒素流下で濃縮した。粗製生成物(0.467g、1.00mmol、100%収率)を、次の工程に直接使用した。MS(ESI) m/z 466.6[M+1]⁺。

40

【0203】

(H. 1-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

(Z)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-5-(8-(((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)メ

50

チル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド(0.467g、1.00mmol)を、酢酸(6mL)に加えた。反応を0℃まで冷却し、ヒドラジン(1.00mL、32mmol)を滴加した。反応を攪拌し、10分にわたって25℃に温めた。反応を窒素流化で濃縮し、反応容器に入れた。水(5mL)を加え、生成物を濾過により回収し、逆相半分取HPLC(20~70%アセトニトリル+H₂O中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。きれいな画分を合わせ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、表題化合物を黄色の固体(0.046g、0.106mmol、11%収率)として得た。

【化52】

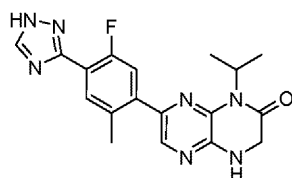
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (d, *J*=7.03 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.71 - 2.76 (m, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.09 (d, *J*=11.32 Hz, 4H); MS (ESI) *m/z* 435.5 [M+1]⁺.

10

【0204】

(実施例7: 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化53】



20

(A. エチル2-(5-ブロモ-3-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

反応容器中の、エチル2-(3,5-ジブロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例6.Bを参照)(1.5g、4.43mmol)、イソプロピルアミン(0.17g、4.87mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.14g、8.84mmol)及びジメチルスルホキシド(10mL)を、油浴において、150℃で16時間加熱した。室温まで冷却後、得られた混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中10~20%酢酸エチル)で精製して、表題化合物(780mg、55.7%収率)を得た。MS(ESI) *m/z* 316.9[M+1]⁺。

30

【0205】

(B. 7-ブロモ-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

密封可能容器中の、エチル2-(5-ブロモ-3-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート(780mg、2.26mmol)、メタノール(5mL)及びTFA(10mL)の混合物を、窒素でパージし、密封し、激しく攪拌し、油浴を用いて90℃で16時間加熱した。得られた混合物をメタノールで希釈し、溶媒を減圧下で除去した。メタノール(10mL)を加え、溶媒を、再度減圧下で除去した。メタノール(10mL)及び重炭酸ナトリウムを加えた。得られた混合物を室温で、pH=6(水中)になるまで攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。水(20mL)を加えた。混合物を塩化メチレン(20mL×3)で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製生成物を得て、シリカカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中10~20%酢酸エチル)で精製して、表題化合物(360mg、39.4%収率)を得た。

40

【0206】

(C. 1-イソプロピル-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

7-ブロモ-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.5g、

50

1.844mmol)、ヘキサメチルニスズ(0.725g、2.213mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.213g、0.184mmol)及び1,4-ジオキサン(3mL)を、撪拌子を有する密封可能容器で混合した。窒素ガスを溶液に通気した。容器を密封し、激しく撪拌し、100 で2時間加熱した。得られた濁った黒色の混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20~80%酢酸エチル)を使用して精製し、所望の生成物(0.49g、1.38mmol、75%収率)を、黄白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 357.4[M+2]⁺。

【0207】

(D. 4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド)

10

硫酸(98%)及びTFA(v/v=4:1、480mL)の混合物中の、4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルベンズニトリル(40g、190mmol)の溶液を、80 で16時間撪拌した。混合物を室温まで冷却した後、得られた混合物を氷冷水に注いだ。得られた沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物(41g、95%収率)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 232.0[M+1]⁺。

【0208】

(E. 4-プロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド)

4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド(20g、86mmol)のN,N-ジメチル-ホルムアミドジメチルアセタール(200mL)溶液を、窒素下、100 で3時間撪拌した。得られた混合物を濃縮し、乾燥して、所望の生成物(24.6g、95%収率)を黄色のオイルとして得て、これを、更なる精製なく次の工程に使用した。MS(ESI) m/z 287.0[M+1]⁺。

20

【0209】

(F. 3-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール)

4-プロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド(24.6g、86.2mmol)の酢酸(200mL)溶液に、ヒドラジン水和物(25mL、0.70mol)を、0 で滴加した。反応混合物を、室温で一晩撪拌した。混合物を濾過し、水(500mL×3)で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物(15g、68%収率)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 256.0[M+1]⁺。

【0210】

(G. 3-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール)

30

3-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール(15g、60mmol)、トルエン-4-スルホン酸(2.0g、12mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(20g、240mmol)の、テトラヒドロフラン(200mL)溶液を、窒素下、80 で15時間撪拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルカラム(石油エーテル中1~25%酢酸エチル)で精製して、保護トリアゾール生成物(15g、75%収率)を白色の固体として得た。

【化54】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*₁=2.4 Hz, *J*₂=9.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 340.0 [M+1]⁺。

40

【0211】

(H. 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン)

1-イソプロピル-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン(300mg、0.84mmol)、3-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール(428mg、1.26mmol)及びビス(トリフ

50

エニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(56mg、0.08mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中で混合した。混合物を脱気し、窒素下、140℃で3時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過し、濾液を、酢酸エチル(15mL)と水(15mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取TLC(ジクロロメタン中15%メタノール)により精製して、表題化合物(200mg、収率52%)を固体として得た。

【0212】

(1. 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

メタノール塩酸塩溶液(20mL、2M)中の、7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(200mg、0.44mmol)の溶液を、室温で5時間撹拌した。反応を、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(25mL)で希釈し、該水性混合物を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラム(石油エーテル中50~100%酢酸エチル)で精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、表題化合物(75mg、46%収率)を得た。

【化55】

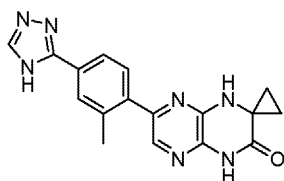
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 14.25 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.90 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (d, *J*=7.2, 6H);

MS (ESI) *m/z* 368.2 [M+1]⁺.

【0213】

(実施例8: 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン)

【化56】



(A. tert-ブチル1-(3,5-ジプロモピラジン-2-イルカルバモイル)シクロプロピル-カルバマート)

1,1'-カルボニルジイミダゾール(4.37g、27.0mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)及びジクロロメタン(12mL)中の、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸(4.93g、24.50mmol)の撹拌溶液に、室温で加えた。得られた透明な黄色混合物を、窒素下、室温で4時間撹拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.54mL、49.0mmol)を加え、続いて、3,5-ジプロモピラジン-2-アミン(9.29g、36.8mmol)を加えた。得られた混合物を、還流冷却器下、窒素下、50℃で60時間加熱した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに取り、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage)(ヘキサン中5~60%酢酸エチル)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中15%酢酸エチルでトリチュレイトし、高真空下で乾燥して、所望の生成物(5.349g、12.27mmol、50%収率)をオフホワイトの固体として得た。

【化57】

¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ (ppm) 9.92 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.02 - 1.09 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 437.3 [M+1]⁺, 459.1 [M+Na]⁺.

【0214】

(B. 1-アミノ-N-(3,5-ジブロモピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドピストリフルオロアセタート)

10

TFA (6.02mL、78mmol) を、tert-ブチル1-(3,5-ジブロモピラジン-2-イルカルバモイル)シクロプロピルカルバマート (3.410g、7.82mmol) の、ジクロロメタン (20mL) 攪拌混合物に加えた。得られた透明な黄色溶液を、室温で4時間攪拌した。全ての揮発物を、減圧下で除去し、残渣を高真空下、40 °C で乾燥して、所望の生成物 (4.42g、7.85mmol、100%収率) を、ワックス状の黄色固体として得た。MS(ESI) *m/z* 337.1[M+1]⁺。

【0215】

(C. 7'-ブromo-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン)

20

1-アミノ-N-(3,5-ジブロモピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドピストリフルオロアセタート (0.394g、0.700mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.610mL、3.50mmol) 及び1,4-ジオキサン (6mL) を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、110 °C で2時間加熱した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を、DMSO及びメタノールに溶解し、濾過し、逆相分取HPLC (10~65%アセトニトリル + 水0.1%TFA + 0.1%TFA、30分間) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて、飽和水性重炭酸ナトリウムで中和し、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。固体を真空濾過により回収し、水で十分洗浄し、高真空下で乾燥して、所望の生成物 (0.141g、0.553mmol、79%収率) を淡黄色の固体として得た。

【化58】

¹H NMR

30

(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 1.29 - 1.38 (m, 2H), 0.91 - 1.01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 255.1 [M]⁺, 257.0 [M+2]⁺.

【0216】

(D. 7'-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オントリフルオロアセタート)

40

3-(3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール (実施例2.Cを参照) (0.201g、0.545mmol)、7'-ブromo-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン (0.139g、0.545mmol)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1) (0.045g、0.054mmol)、炭酸ナトリウム (水中1M、1.635mL、1.635mmol)、1,4-ジオキサン (1.2mL) 及びイソプロパノール (0.4mL) を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージした。得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、100 °C で1時間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機物を、減圧下で濃縮した。残渣を、DMSO及びメタノールに取り、濾過し、逆相分取HPLC (20~70%アセトニトリル + 水中0.1%TFA + 0.1%TFA、30分間) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。残渣を高真空下で乾燥して、所望の生成物 (0.109g、0.205mmol

50

、38%収率)を橙色の固体として得た。MS(ESI) m/z 418.4[M+1]⁺。

【0217】

(E. 7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン)

水中6Nの塩酸(0.171mL、1.025mmol)を、7'-(2-メチル-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オントリフルオロアセタート(0.109g、0.205mmol)の、エタノール(4mL)攪拌混合物に、80 で加えた。得られた混合物を激しく攪拌し、還流冷却器下、窒素下、80 で30分加熱した。得られた混合物を濾過し、逆相分取HPLC(10~60%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、飽和水性重炭酸ナトリウムで中和し、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。固体を真空濾過により回収し、水で十分に洗浄し、高真空下、45 で乾燥して、所望の生成物(0.027g、0.079mmol、39%収率)を黄色の固体として得た。

【化59】

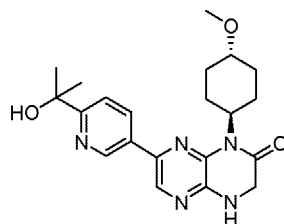
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11.22

(br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 2.43 (s, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 2H), 0.95 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 334.2 [M+1]⁺。

【0218】

(実施例9: 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化60】



(A. エチル2-(5-ブロモ-3-(トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

エチル2-(3,5-ジブロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例6.Bを参照)(30.0g、88mmol)、トランス-4-メトキシシクロヘキサミン(17.15g、133mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(30.8mL、177mmol)及びジメチルスルホキシド(70.8mL)を、攪拌子を有する反応バイアルで混合し、攪拌しながら、油浴において150 で16時間加熱した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を、Biotage社SP1のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中12%酢酸エチル)を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、有機揮発物を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中5%酢酸エチルでトリチュレイトした。固体を真空濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、エチル表題化合物(15.37g、39.7mmol、44.8%収率)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z 387.0[M]⁺、389.0[M+2]⁺。

【0219】

(B. 7-ブロモ-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

下記の反応を、3つの別個の密封管に分けて、それぞれ後処理した。次いで、材料を、精製後に合わせた。エチル2-(5-ブロモ-3-(トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)

ピラジン-2-イルアミノ)アセタート (10g、25.7mmol)、メタノール (10.5mL、259mmol) 及びTFA (100mL) を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。系を窒素でパージし、得られた混合物を密封し、激しく攪拌し、油浴を用いて90 で18.5時間加熱した。得られた混合物をメタノールで希釈し、全ての溶媒を減圧下で除去した。メタノール (100mL) を加え、全ての溶媒を、再度減圧下で除去した。メタノール (100mL) 及び重炭酸ナトリウム (12.4g、147mmol) を加えた。得られた混合物を室温で、pH=6 (水中) まで攪拌した。混合物を、ほぼ乾燥するまで濃縮した。水 (100mL) を加えた。得られた褐色の固体を、真空濾過により回収し、水で洗浄した。褐色の固体を、熱メタノール及びアセトニトリルに溶解し、逆相C18フラッシュカラムクロマトグラフィー (水中20~100%アセトニトリル) を使用して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせて、減圧下でほぼ乾燥するまで濃縮した。固体を真空濾過により回収し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、所望の生成物 (4.88g、14.3mmol、55%収率) を淡褐色の固体として得た。

【化61】

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.66 (tt, *J*=3.61, 12.20 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=1.56 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (qd, *J*=3.51, 12.89 Hz, 2H), 2.10 (d, *J*=10.93 Hz, 2H), 1.61 (d, *J*=10.93 Hz, 2H), 1.10 - 1.24 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 341.3 [M]⁺, 343.1 [M+2]⁺.

【0220】

(C. 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

2-(5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (実施例5.Eを参照) (9.43g、31.4mmol)、7-ブromo-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (10.02g、29.4mmol)、[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)ジクロロメタン付加 (2.398g、2.94mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (25mL) を、攪拌子を有する丸底フラスコで混合した。容器の空気を真空下で除去し、窒素ガスで3回置換した。得られた混合物を激しく攪拌し、窒素下、120 で35分間加熱した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、4つの別個のカラムに分けた (ジクロロメタン中2~15%メタノール)。所望の生成物を含む画分を合わせて、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。得られた混合物を、逆相分取HPLC (20~40%アセトニトリル + 水中0.1%TFA + 0.1%TFA、30分間) を使用して精製し、6つに分けた。所望の生成物を含む画分を合わせて、アセトニトリルの全て及び水のいくらかを、減圧下、25 で除去した。残留する黄色溶液を、50gのPhenomenex社のStrata X-Cイオン交換樹脂にロードした。カラムを水、アセトニトリル、メタノール、及びメタノール中5%水酸化アンモニウムで連続的に洗浄した。生成物は、メタノール中5%水酸化アンモニウムの洗浄で溶離し、これを、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、所望の生成物 (4.85g、12.20mmol、42%収率) をピンク色の発泡固体として得た。

【化62】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.03 (d, *J*=1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt, *J*=3.71, 12.10 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt, *J*=4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J*=2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d, *J*=10.15 Hz, 2H), 1.68 (d, *J*=10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 398.3 [M+1]⁺; mp 196-198 °C (未補正).

10

20

30

40

50

【0221】

(D. 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(別方法))

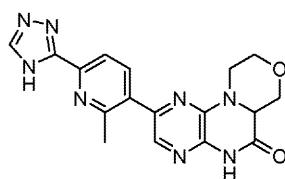
エチル2-(3,5-ジプロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート(1当量)及びトランス-4-メトキシシクロヘキサミン塩酸塩(1.5当量)、NMP及びDIEAを混合して、127 に加熱し、その温度で18時間維持した。反応完了時に、混合物を、4時間にわたって35 まで冷却した。該バッチを、酢酸エチル及び5%ブラインの混合物に移した。水層を除去し、バッチを含む有機相を、5%ブリン及び水で連続的に洗浄した。バッチを含む有機相を、減圧蒸留により、低容量まで濃縮し、周囲温度まで冷却し、固体を真空濾過により回収した。濾過ケーキをMTBEで洗浄し、生成物を真空中で乾燥して、41%収率のエチル2-(5-プロモ-3-(トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタートを得た。エチル2-(5-プロモ-3-(トランス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート(1当量)、水、及び85%リン酸(3:1)の混合物を、1時間にわたって80 に加熱した。加熱を18時間維持して、反応を完了させた。反応完了時に、混合物を25

まで冷却し、濾過して、粗製生成物を黄褐色の固体として得た。得られた固体を水で洗浄し、水にスラリー化し、濾過した。濾過ケーキを、濾液のpHが4~8になるまで、水で洗浄した。得られた材料を真空下で乾燥して、89%収率の7-プロモ-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを得た。7-プロモ-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、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)-2-(2-(トリメチルシリルオキシ)プロパン-2-イル)ピリジン(1当量)、炭酸ナトリウム(3当量)及びPdCl₂(AmPhos)₂(0.003当量)を、イソプロパノール中で混合し、70 で1.5時間加熱した。標準的な後処理及び精製により、93%収率の保護化合物を得た。トリメチルシリル基の除去のための標準的な条件を使用して脱保護し、単離して、表題化合物を得た。

【0222】

(実施例10: 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン)

【化63】



(A. 5-プロモ-6-メチルピコリノニトリル)

3,6-ジプロモ-2-メチルピリジン(4.9g、19.53mmol)、シアン化銅(I)(1.75g、19.53mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を、撹拌子を有する密封可能容器で混合した。得られた混合物を密封し、激しく撹拌し、110 で4時間加熱した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水を含む分液漏斗に注ぎ、層を分離した。水層を、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をブリンで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中10%酢酸エチル)により精製して、表題化合物を白色の固体(1.88g、9.54mmol、49%収率)として得た。MS(ESI) m/z 197.3[M]⁺。

【0223】

(B. tert-ブチル3-(3,5-ジプロモピラジン-2-イルカルバモイル)モルホリン-4-カルボキシラート)

N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)及びジクロロメタン(6mL)中の、4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸(1.500g、6.49mmol)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.578g、9.73mmol)の溶液を、窒素下、室温で4.5時間撹拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.260mL、12.97mmol)を加え、続いて、3,5-ジプロモピラジン-2

-アミン (3.28g, 12.97mmol) を加えた。得られた混合物を攪拌し、還流冷却器下、窒素下、50 で2日間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物を、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20~30~50%酢酸エチル) を使用して精製し、所望の生成物 (2.136g, 4.58mmol、71%収率) を淡黄色の発泡固体として得た。MS(ESI) m/z 467[M+1]⁺。

【0224】

(C. 9-プロモ-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン)

tert-ブチル3-(3,5-ジプロモピラジン-2-イルカルバモイル)モルホリン-4-カルボキシラート (2.132g, 4.57mmol) を、室温で攪拌しながら、ジクロロメタン (45mL) に溶解した。TFA (9mL) を加え、得られた淡黄色の混合物に蓋をし、室温で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を高真空下、45 で乾燥して、粘稠性の黄色オイルを得た。該黄色オイルを、室温で攪拌しながら、イソプロパノール (ウェット) (50mL) に溶解した。重炭酸ナトリウム (3.84g, 45.7mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.103g, 0.457mmol) 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 (0.239mL, 1.372mmol) を加えた。フラスコの空気を除去し、窒素で置換した。得られた混合物を激しく攪拌し、還流冷却器下、窒素下、80 で2時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、水 (30mL) で希釈した。得られた固体を真空濾過により回収し、水及びジエチルエーテルで十分に洗浄し、高真空下で乾燥して、~90%純度の所望の生成物 (1.441g, 5.05mmol、99%収率) を黄色の固体として得た。MS(ESI) m/z 285[M]⁺、287[M+2]⁺。

10

20

【0225】

(D. 9-(1,1-ジメチル-1-スタンナエチル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン)

9-プロモ-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン (0.30g, 1.052mmol)、ヘキサメチルニスズ (0.414g, 1.263mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.122g, 0.105mmol) 及び1,4-ジオキサン (5mL) を、攪拌子を有する密封可能容器で混合した。窒素ガスを、溶液に5分間通気した。容器を密封し、激しく攪拌し、100 で2時間加熱した。得られた濁った黒色混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、Biotage社フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20~80%酢酸エチル) を使用して精製し、所望の生成物 (0.350g, 0.948mmol、90%収率) を黄白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 369.5[M]⁺。

30

【0226】

(E. 6-メチル-5-(5-オキソ(6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-9-イル))ピリジン-2-カルボニトリル)

5-プロモ-6-メチルピコリノニトリル (0.080g, 0.406mmol)、9-(1,1-ジメチル-1-スタンナエチル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン (0.150g, 0.406mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.041g, 0.045mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.027g, 0.089mmol) 及びトリエチルアミン (0.170mL, 1.219mmol) を、密封管にいれて、N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) を加えた。窒素ガスを反応混合物に5分間通気し、反応を密封し、100 で1時間加熱した。得られた濁った黒色混合物を、メタノールで希釈し、濾過し、濾過ケーキをメタノールで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、Biotage社フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50~100%酢酸エチル) を使用して精製し、所望の生成物 (0.117g, 0.363mmol、89%収率) を得た。MS(ESI) m/z 323.5[M+1]⁺。

40

【0227】

(F. 6-メチル-5-(5-オキソ(6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-9-イル))ピリジン-2-カルボキサミド)

6-メチル-5-(5-オキソ(6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジ

50

ン-9-イル))ピリジン-2-カルボニトリル(0.18g、0.558mmol)を、丸底フラスコに入れ、攪拌しながら、TFA(1.6mL)及び硫酸(0.4mL)の混合物を加えた。得られた懸濁液を、室温で16時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、過剰な酸を、固体の水酸化カリウムで慎重に中和した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、表題化合物(0.153g、0.450mmol、81%収率)を赤色の固体として得た。MS(ESI) m/z 341.5[M+1]⁺。

【0228】

(G. 9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン)

6-メチル-5-(5-オキソ(6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-9-イル))ピリジン-2-カルボキサミド(0.159g、0.467mmol)、N,N-ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール(2mL、8.85mmol)及びジメチルスルホキシド(0.5mL)を、フラスコに入れ、85℃に1時間加熱した。溶液を、酢酸(5mL、87mmol)で希釈し、ヒドラジン(0.468mL、14.90mmol)を滴加した。反応を25℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液で慎重に中和した。次いで、この溶液を酢酸エチルで3回抽出し、減圧下で濃縮し、逆相半分取HPLC(5~50%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、20分間)を使用して精製し、表題化合物(0.03g、0.082mmol、17.63%収率)を得た。

10

【化64】

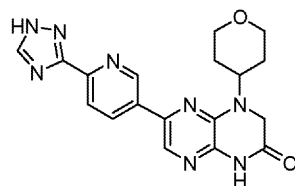
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 7.96 - 8.04 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.33 (dd, $J=3.71$, 10.74 Hz, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 2H), 3.98 (dd, $J=3.51$, 11.71 Hz, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 2.70 (s, 3H); MS(ESI) m/z 365.5 [M+1]⁺

20

【0229】

(実施例11: 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化65】



30

(A. 6-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

N-(3,5-ジブromピラジン-2-イル)-2-ヨードアセトアミド(実施例5.Bを参照)(6.6g、15.8mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(4.0g、31.6mmol)の、アセトニトリル(50mL)溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(6.4g、63.2mmol)を加え、混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィー(石油エーテル中5~20%酢酸エチル)により精製して、表題化合物(1.98g、40%収率)を得た。MS(ESI) m/z 313.1[M+1]⁺。

40

【0230】

(B. 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

6-ブromo-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1.98g、6.35mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.45g、1.27mmol)及びヘキサメチルニスズ(4.0g、12.7mmol)の、ジオキサン(10mL)脱気混合物を、窒素下、90℃で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム(石油エーテル中10~20%酢酸エチル)で精製して、生成物(1.07g、42.3%収率)

50

を得た。MS(ESI) m/z 399.1[M+1]⁺。

【0231】

(C. 6-(6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、5-ブromo-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(1.2当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.1当量)、トリ-*o*-トリルホスフィン(0.2当量)、トリエチルアミン(3当量)及びN,N-ジメチルホルムアミドの混合物を、窒素下、95 °Cで3時間加熱した。濃縮及びクロマトグラフィー精製により、所望の生成物を39%収率で得た。MS(ESI) m/z 463.1[M+1]⁺。

10

【0232】

(D. 6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

メタノール塩酸塩溶液中の、6-(6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの混合物を、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗製生成物を得て、これを、N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄して、表題化合物を34%収率の塩酸塩として得た。

20

【化66】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm)

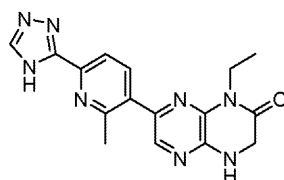
11.44 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 4.70 (t, $J=10$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.51 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.69 (d, $J=12.8$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 379.1 [M+1]⁺。

【0233】

(実施例12: 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

30

【化67】



(A. 7-ブromo-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例6.Bを参照)(1当量)、エチルアミン塩酸塩(3.1当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4当量)の、N-メチルピロリジノン混合物を、窒素下、105 °Cで14時間加熱した。標準的な酢酸エチル/水での後処理により、77%収率の粗製生成物を得た。この材料を、更なる精製なしに使用した。粗製エチル2-(5-ブromo-3-(エチルアミノ)ピラジン-2-イルアミノ)アセタート及び酢酸を、メタノール中で混合した。反応混合物を、窒素下、60~62 °Cで16時間還流した。反応を減圧下で濃縮し、得られた残渣をメタノールで希釈し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸ナトリウムで処理し、pH~7まで10分間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、ヘキサン中0~40%酢酸エチルを使用するシリカゲルプラグ精製により精製して、生成物を黄褐色の固体として得た。加えて、濾過ケーキを水に懸濁させて、炭酸カリウムを除去した。残留する固体生成物を、濾過により回

40

50

収した。該プロセスにより、75%の合計収率の生成物を得た。

【0234】

(B. 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.05当量)、酢酸カリウム(2当量)、炭酸カリウム(3当量)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1)(0.1当量)の、無水ジオキサン混合物を脱気し、90 で2時間加熱した。混合物を、<40 まで冷却し、7-プロモ-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、水及び[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1)(0.05当量)を加えた。混合物を脱気し、窒素下、65~70 で1時間加熱した。混合物を<40 まで冷却し、水及び酢酸エチルで希釈した。標準的な酢酸エチル/水での後処理、続く、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~5%メタノール)により、57%収率の表題化合物を得た。

【化68】

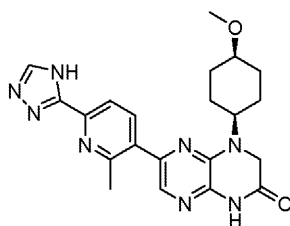
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ

(ppm) 7.99 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05 (q, $J=6.77$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.03$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 337.6 [$M+1$] $^+$.

【0235】

(実施例13: 4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化69】



(A. 5-プロモ-6-メチルピコリンアミド)

TFA及び硫酸(30mL、4:1、V/V)の混合物中の、5-プロモ-6-メチルピコリノニトリル(1.8g、9.14mmol)の溶液を、40 で16時間撹拌した。反応混合物を、氷水に注いだ。得られた固体を濾過して除き、水で洗浄し、乾燥して、所望の生成物を白色の固体(1.0g、4.65mmol、54%収率)として得た。MS(ESI) m/z 217.1 [$M+2$] $^+$ 。

【0236】

(B. 3-プロモ-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

5-プロモ-6-メチルピコリンアミド(1g、4.65mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(20mL)を、撹拌子を有する100mLの丸底フラスコで混合し、還流冷却器下、窒素下、85 で3時間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、真空下で乾燥して黄色のオイルを得て、これを、精製なしに次の工程に使用した。残渣を酢酸(10mL)で希釈し、ヒドラジン(2.5mL、70.3mmol)を滴加し、室温で5時間撹拌した。反応混合物を氷水に注いだ。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、所望の生成物を白色の固体として得た。水性の濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧下で、ほぼ乾燥するまで濃縮して、更なる材料を得た。2つのパッチを合わせて、所望の生成物(0.7g、2.9mmol、63%収率)を得た。MS(ESI) m/z 241.1 [$M+2$] $^+$ 。

【0237】

(C. 3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾ

ール-3-イル)ピリジン)

3-プロモ-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(0.7g、2.93mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.493g、5.86mmol)を、テトラヒドロフラン(20mL)に溶解した。TFA(3.34mg、0.029mmol)を加え、得られた溶液を、16時間70 に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、水及び酢酸エチルを含む分液漏斗に注いだ。有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60%酢酸エチル)により、所望の生成物を、白色の固体(0.40g、1.23mmol、42%収率)として得た。MS(ESI) m/z 325.1[M+2]⁺。

【0238】

(D. (シス)-4-メトキシシクロヘキサミン塩酸塩)

10

丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、tert-ブチル(シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバマート(7.8g、36.2mmol)を加えて、無水テトラヒドロフラン(181.0mL)に懸濁させ、0 に冷却した。次いで、水素化ナトリウム(2.174g、54.3mmol)を加え、得られた溶液を5分間攪拌した。第2のフラスコに、窒素雰囲気下で、ヨウ化メチル(2.265mL、36.2mmol)を加え、無水テトラヒドロフラン(10.0mL)に懸濁させた。テトラヒドロフラン中のヨウ化メチル溶液を、第1のフラスコに、3分にわたってゆっくりと滴加した。反応を、室温で16時間攪拌した。有機揮発物を減圧下で除去し、酢酸エチル(3x)と水との間で分配した。有機画分を溜め、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25~50%酢酸エチル)により精製した。望ましい画分を合わせて、有機揮発物を減圧下で除去し、続いて、塩酸(1,4-ジオキサン中4M、23.5mL)を添加した。得られた溶液を40 に1時間加熱し、有機揮発物を減圧下で除去して、表題化合物(6.0g、36.2mmol、100%収率)を得た。MS(ESI) m/z 130.1[M+1]⁺。

20

【0239】

(E. 6-プロモ-4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン)

N-(3,5-ジプロモピラジニン-2-イル)-2-ヨードアセトアミド(実施例5.Bを参照)(1.0g、2.376mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.038mL、5.94mmol)の、アセトニトリル(10mL)溶液に、(シス)-4-メトキシシクロヘキサミン塩酸塩(0.413g、2.495mmol)を加えた。溶液を55 で3時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、アセトニトリルで洗淨し、減圧下で乾燥して、表題化合物(0.442g、1.29mmol、55%収率)を得た。MS(ESI) m/z 341.3[M]⁺、343.3[M+2]⁺。

30

【0240】

(F. 4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン)

6-プロモ-4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン(0.442g、1.295mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.225g、0.194mmol)及びヘキサメチルニスズ(0.322mL、1.554mmol)を、ジオキサン(5mL)中で混合した。溶液を窒素ガスでパージし、スクリュウキャップ管において、3時間90 に加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、Biotage社カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)を使用して精製し、表題化合物(0.356g、0.837mmol、65%収率)を得た。MS(ESI) m/z 426.5[M+1]⁺、427.5[M+1]⁺。

40

【0241】

(G. 4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン)

4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン(0.292g、0.687mmol)、3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(0.244g、0.756mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.063g、0.069mmol)、トリ-

50

-トリルホスフィン (0.042g, 0.137mmol)、トリエチルアミン (0.287mL, 2.061mmol) 及びジメチルホルムアミド (5.0mL) を、スクリュウキャップ付きフラスコで混合し、1時間 95 に加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、Biotage社クロマトグラフィー (ヘキサン中0~80%酢酸エチル、続いて、酢酸エチル中0~10%メタノール) を使用して精製し、表題化合物 (0.279g, 0.687mmol, 80%収率) を得た。MS(ESI) m/z 505.6[M+1]⁺。

【0242】

(H. 4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

4-((シス)-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.279g, 0.553mmol) を、エタノール (15mL) 及び塩化水素 (ジオキサン中4.0N, 5mL) で希釈した。溶液を75 で1時間、及び80 で2時間撹拌した。溶液をスラリーになるまで濃縮し、エタノールで希釈し、超音波処理した。沈殿物を濾過し、更なるエタノール、続いて、アセトニトリルで洗浄した。粗製の固体を逆相半分取HPLC (10~100%アセトニトリル + 水中0.1%TFA + 0.1%TFA, 30分間) を使用して精製し、表題化合物 (0.040g, 0.095mmol, 17%収率) を得た。

10

【化70】

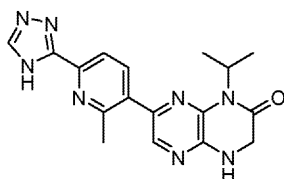
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ (ppm) 7.88 - 8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 3.22 - 3.32 (m, 66H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.56 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z 421.2 [M+1]⁺; mp 192-195 °C.

20

【0243】

(実施例14: 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化71】



30

(A. 1-イソプロピル-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

7-プロモ-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (実施例7.Bを参照) (0.5g, 1.844mmol)、ヘキサメチルニスズ (0.725g, 2.213mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.213g, 0.184mmol) 及び1,4-ジオキサン (3mL) を、撹拌子を有する密封可能容器で混合した。窒素ガスを溶液に通気した。容器を密封し、激しく撹拌し、100 で2時間加熱した。得られた濁った黒色混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中20~80%酢酸エチル) を使用して精製し、所望の生成物 (2.410g, 77%収率) を黄白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 357.4[M+2]⁺。

40

【0244】

(B. 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

フラスコに、3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (0.446g, 1.380mmol)、1-イソプロピル-7-(トリメチルス

50

タンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.490g、1.380mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.139g、0.152mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(0.092g、0.304mmol)、トリエチルアミン(0.577mL、4.14mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を加えた。窒素ガスを反応混合物に、5分間通気し、混合物を1時間100 に加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトで濾過し、メタノールですすぎ、乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%酢酸エチル、続いて、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製して、所望の生成物(0.40g、0.921mmol、66.7%収率)を得た。MS(ESI) m/z 435.5[M+1]⁺。

【0245】

(C. 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(0.400g、0.921mmol)の、エタノール(40mL)攪拌混合物に、50 で、塩化水素(ジオキサン中4M、1.381mL、5.52mmol)を加えた。得られた混合物を、窒素下、50 で1時間加熱した。懸濁液を減圧下で濃縮し、得られた固体をジメチルスルホキシドに取り、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~10%アンモニア飽和メタノール)を使用して精製し、表題化合物(0.200g、0.571mmol、62.0%収率)を赤褐色の固体として得た。

【化72】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.10 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 2H), 7.92 (s, 1H), 5.26 (quin, $J = 6.93$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (d, $J = 5.08$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.64$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 351.5 [M+1]⁺。

【0246】

(D. 1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(別方法))

7-プロモ-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1当量)、酢酸カリウム(3当量)及びビス(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(0.01当量)を、ジオキサン中で混合し、窒素で脱気し、窒素下で95 に加熱した。酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、濃縮し、酢酸エチル及びヘキサンでトリチュレイトし、濾過し、乾燥して、60%収率のボロン酸エステルを得た。tert-ブチル3-(5-プロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート(1当量)、1-イソプロピル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1.2当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05当量)、炭酸ナトリウム(3当量)を、ジメチルアセトアミド及び水(3:1)中で混合した。混合物を脱気し、100 に一晩加熱した。標準的な酢酸エチル/水後処理、その後の酢酸エチルでのトリチュレーションにより、41%収率の所望の生成物を得た。

【0247】

(実施例15: 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2h-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

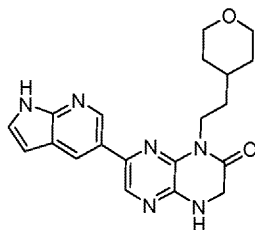
10

20

30

40

【化73】



(A. エチル2-(5-ブromo-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)ピラジ
ン-2-イルアミノ)アセタート) 10

エチル2-(3,5-ジブromoピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例6.Bを参照)(1.0g、2.95mmol)、及び2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン(0.381g、2.95mmol)を、マイクロ波バイアルに入れ、ジメチルスルホキシド(2mL)を加え、得られた混合物をBiotage社Emrys Optimizerマイクロ波反応器において、150 で3600秒間加熱した。粗製反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中33%酢酸エチル)を使用して精製し、表題化合物(0.5g、1.3mmol、44%収率)を得た。MS(ESI) m/z 387.1[M]⁺、389.1[M+2]⁺。

【0248】

(B. 7-ブromo-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ
[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン) 20

エチル2-(5-ブromo-3-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)ピラジン-2-
イルアミノ)アセタート(0.5g、1.291mmol)及び塩酸(水中6M、0.215mL、1.291mmol)を、
エタノール(2mL)中で混合し、得られた混合物をBiotage社Emrys Optimizerマイクロ
波反応器において、100 で2400秒間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマ
トグラフィー(ヘキサン中33%酢酸エチル)を使用して精製し、表題化合物(定量的収率
)を得た。MS(ESI) m/z 341.1[M]⁺、343.1[M+2]⁺。

【0249】

(C. 1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-
ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン) 30

7-ブromo-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-
b]ピラジン-2(1H)-オン(0.4g、1.29mmol)、ヘキサメチルニスズ(0.57g、1.75mmol)及
びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.2g、0.176mmol)を、1,4-ジオ
キサン(5mL)を有する密封管に入れた。フラスコを取り除き、窒素でフラッシュし、密
封し、110 で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エ
チルで洗浄した。濾液を濃縮し、少量の溶媒混合物(酢酸エチル中50%ヘキサン)で超音
波処理し、濾過により単離して、表題化合物(0.34g、0.8mmol、54.6%収率)を得た。MS(
ESI) m/z 427[M+2]⁺。

【0250】

(D. 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン) 40

1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒ
ドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1.0g、2.352mmol)、5-ブromo-1H-ピロロ[2,
3-b]ピリジン(0.556g、2.82mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(0
.237g、0.259mmol)、トリ-o-トリルホスフィン(0.158g、0.518mmol)及びトリエチルア
ミン(0.984mL、7.06mmol)を、密封管で混合し、ジメチルホルムアミド(5mL)を加えた
。容器中の空気を、真空下で除去し、窒素ガスで置換した。反応を100 で1時間加熱した
。室温まで冷却後、反応混合物をセライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し
た。洗浄物及び濾液を合わせて、ほぼ乾燥するまで濃縮した。得られた固体を、熱メタノ
ールに溶解し、セライトで濾過し、逆相分取HPLC(5~80%アセトニトリル+水中0.1%TFA 50

+ 0.1%TFA、30分間)により精製した。きれいな画分を回収し、水酸化アンモニウムで中和し、乾燥するまで濃縮した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、表題化合物(0.10g、0.264mmol、11.2%収率)を得た。

【化74】

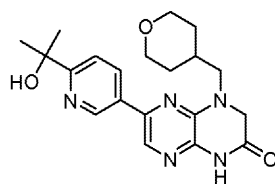
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.71 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 10.54$ Hz, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 12.89$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 11.13$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12.49$ Hz, 2H), 1.60 (br. s., 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI) m/z 379.2 $[\text{M}+1]^+$;
mp 255-258 °C

10

【0251】

(実施例16: 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化75】



20

(A. 6-プロモ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

N-(3,5-ジプロモピラジン-2-イル)-2-ヨードアセトアミド(実施例5.Bを参照)(8.0g、19.01mmol)、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン(2.63g、22.81mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(6.64mL、38.0mmol)を、250mLの丸底フラスコに入れ、アセトニトリル(80.0mL)に懸濁させ、16時間40 に加熱した。得られた白色の沈殿物を濾過し、アセトニトリル、続いて、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物(4.89g、14.95mmol、79%収率)を得た。MS(ESI) m/z 327.4 $[\text{M}]^+$ 、329.5 $[\text{M}+2]^+$ 。

30

【0252】

(B. 6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

6-プロモ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(35.98g、110mmol)、2-(5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(実施例5.Eを参照)(33.0g、110mmol)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)錯体ジクロロメタン付加(1:1)(8.05g、11.00mmol)を、密封管で混合し、N,N-ジメチルホルムアミド(288mL)に懸濁させた。次いで、反応を125 に2時間加熱した。反応をわずかに冷却し、まだ温かい間にシリカゲルカラムに注ぎ、Biotage社SP1(ヘキサン中0~100%の、酢酸エチル中5%メタノール)を使用して精製した。望ましい画分を合わせて、有機揮発物を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルでトリチュレイトし、続いて、変性エタノールで数回洗浄した。淡黄色の固体を減圧下で乾燥して、所望の化合物(15.08g、39.3mmol、35.8%収率)を得た。

40

【化76】

¹H NMR (400 MHz,

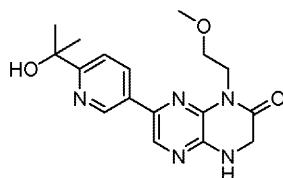
DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.32 (s, 1H), 9.07 (d, *J*=1.56 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.59, 2.34 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (d, *J*=2.73 Hz, 2H), 3.51 (d, *J*=7.42 Hz, 2H), 3.27 (t, *J*=11.32 Hz, 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.61 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.24 - 1.38 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 384.2 [M+1]⁺; mp 268 - 269 °C.

【0253】

10

(実施例17: 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン)

【化77】



(A. 7-プロモ-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン)

20

エチル2-(3,5-ジプロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート(実施例1.Cを参照)(1当量)、2-メトキシエタンアミン(1当量)、ジイソプロピルエチルアミン(3当量)を、ジメチルスルホキシドに懸濁させ、Emrys Biotageマイクロ波反応器において、150 で1時間加熱した。標準的な酢酸エチル/水後処理により、粗製材料を得て、これを、99.7%酢酸に懸濁させた。反応を密封し、120 に加熱し、2時間撹拌した。反応を酢酸エチルで抽出した。有機層を溜めて、飽和重炭酸ナトリウム、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮及びフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により、2工程で27%収率の所望の生成物を得た。MS(ESI) *m/z* 287.4[M]⁺, 289.4[M+2]⁺。

30

【0254】

(B. 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン)

7-プロモ-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、2-(5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(実施例5.Eを参照)(1当量)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(0.2当量)を、ジメチルホルムアミドに懸濁させた。反応を窒素でパージし、2時間140 に加熱した。反応を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。揮発物を減圧下で除去し、得られた紫色のスラリーを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%の、酢酸エチル中5%メタノール)を使用して精製した。所望の画分を合わせて、有機揮発物を減圧下で除去した。固体を、ヘキサン中5%酢酸エチルでトリチュレイトし、ヘキサンで洗浄して、38%収率の所望の生成物を得た。

40

【化78】

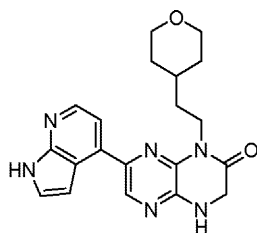
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.02 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.28 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.60 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 344.3 [M+1]⁺。

50

【 0 2 5 5 】

(実施例18 : 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-オン)

【 化 7 9 】



10

(A. 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-オン)

1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (実施例15.Cを参照) (1当量)、4-プロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1当量)、トリス(ジベジリデンアセトン)パラジウム (0.13当量)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.25当量) 及びトリエチルアミン (2.8当量) の、無水ジオキサン混合物をパージし、2分間脱気し、窒素下、95
で3~4時間攪拌した。反応の完了がTLCにより示された時に、揮発物を減圧下で除去し、
残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、35%収率の所望の生成物を得た。MS
(ESI) m/z 479.7[M+1]⁺。tert-ブチル4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシラートを、メタノール塩酸塩溶液において、室温で攪拌した。反応の完了がTLCにより示された時に、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルで精製して、63%収率の表題化合物を得た。

20

【 化 8 0 】

¹H NMR (DMSO-*d*₆,

400 MHz) δ (ppm) 11.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H),

30

7.53-7.51 (m, 2H), 6.97 (q, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.81 (dd,

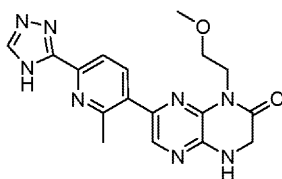
$J_1=2.4$ Hz, $J_2=11.2$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.61 (m, 3H),

1.22 (m, 2H); MS(ESI): m/z 379.2 [M+1]⁺.

【 0 2 5 6 】

(実施例19 : 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【 化 8 1 】



40

(A. 1-(2-メトキシエチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

7-プロモ-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (実施例17.Aを参照) (0.5g、1.741mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン (0.856g、2.61mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.201g、0.17

50

4mmol) を、1,4-ジオキサン (20mL) 中で混合し、140 °C で2時間加熱した。得られた混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%酢酸エチル) により、所望の生成物を透明なオイル (0.5g、1.34mmol、77%収率) として得た。MS(ESI) m/z 373.0[M+2]⁺。

【0257】

(B. 1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

1-(2-メトキシエチル)-7-(トリメチルスタンニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.5g、1.348mmol)、3-ブromo-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (0.436g、1.348mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.123g、0.135mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.082g、0.270mmol)、トリエチルアミン (0.584mL、4.04mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) を、75mLの密封可能フラスコで混合し、フラスコ中の空気を除去して、窒素で置換した。混合物を130 °C で3時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、濾過した。有機層を、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、メタノール及びジメチルスルホキシドで希釈し、濾過し、逆相分取HPLC (10~30%アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、30分間) を使用して精製した。きれいな生成物を含有する画分を、Phenomenex社Strata-X-C固相抽出カラムに通した。カラムを、水、アセトニトリル、メタノール、及びメタノール中5%水酸化アンモニウムで連続的に洗浄した。生成物は、メタノール中5%水酸化アンモニウム溶解液で溶解し、これを、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中エチルエーテルでトリチュレイトして、微細な粉末を生成し、真空下、50 °C で乾燥して、所望の生成物 (0.05g、0.136mmol、10%収率) を白色の固体として得た。

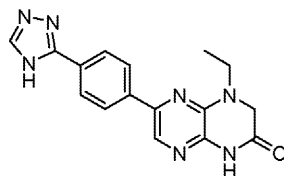
【化82】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.10 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 4.13 - 4.28 (m, 4H), 3.55 (t, $J=6.25$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (br. s., 3H); MS (ESI) m/z 367.2[M+1]⁺.

【0258】

(実施例20: 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩)

【化83】



(A. 6-ブromo-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン) 2-ブromo-N-(3,5-ジブromoピラジン-2-イル)アセトアミド (実施例4.Aを参照) (1当量) 及びジイソプロピルエチルアミン (3当量) の、アセトニトリル溶液に、エタンアミン塩酸塩 (1.05当量) を加えた。溶液を70 °C に30分間加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~75%酢酸エチル) を使用して精製し、36%収率の表題化合物を得た。MS(ESI) m/z 257.5[M]⁺、259.4[M+2]⁺。

【0259】

(B. 4-エチル-6-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-ピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

6-ブromo-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.1当量)、4

-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール(1当量)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン(0.05当量)を、1,4-ジオキササン中で混合し、続いて、水中の炭酸ナトリウム(3当量)を加えた。溶液を、Biotage社 Emrys Optimizerマイクロ波反応器において、120℃に30分間加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル中0~10%メタノール)を使用して精製し、45%収率の表題化合物を得た。MS(ESI) m/z 406.6[M+1]⁺。

【0260】

(C. 6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン塩酸塩)

10

エタノール中の4-エチル-6-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを、ジオキササン中2Nの塩化水素で処理した。溶液を75℃で1時間撹拌した。溶液を部分的に濃縮し、冷却した。冷エタノールを該スラリーに加え、得られた沈殿物を濾過し、更なる冷エタノール、続いて、ヘキサンで洗浄して、表題化合物を82%収率の塩酸塩として得た。

【化84】

¹H NMR(400 MHz,メタノール-*d*₄) δ (ppm) 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.04 - 8.09 (m, 3H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 4.24 (s, 2 H), 3.74 (q, $J=7.03$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 4H), 0.79 - 0.98 (m, 4H); MS (ESI) m/z 322.2 [M+1]⁺。

20

【0261】

(構成要素の合成)

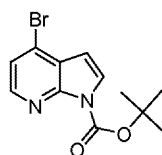
以下の構成要素を製造し、本明細書中に記載の製造、又は当該分野で公知のその変更を使用した。

【0262】

(tert-ブチル4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート)

【化85】

30



(A. 4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン)

トリフルオロメチルスルホン酸無水物(9.3g、33mmol)の溶液を、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド(3g、22mmol)及びテトラブチルアンモニウムプロミド(10.8g、33mmol)の、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)混合物に、0℃で滴加した。得られた混合物を、0℃で4時間、及び室温で一晩撹拌した。反応を水でクエンチし、1Nの水酸化ナトリウムで、 $pH=7$ に中和した。得られた混合物を、塩化メチレン及び*i*-プロパノール(30mL、 $V_m:V_p=4:1$)の混合物で2回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、逆相分取HPLC(0~30%:アセトニトリル+水中0.1%TFA+0.1%TFA、15分間)により精製して、表題化合物(1.5g、34.3%収率)を得た。MS(ESI) m/z 196.8[M+1]⁺、198.8[M+3]⁺。

40

【0263】

(B. tert-ブチル4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート)

4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(250mg、1.26mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート(302mg、1.38mmol)、ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(7.6mg、0.06mmol)及びトリエチルアミン(127mg、1.26mmol)の、無水塩化メチレン(15mL)混合物を、室温で3

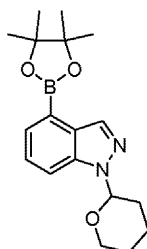
50

時間攪拌した。反応の完了がTLCにより示された時に、揮発物を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中9～25%酢酸エチル）により精製して、所望の生成物（230mg、61%収率）をオイルとして得た。MS(ESI) m/z 242.9[M-56+1]⁺。

【0264】

（1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-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)-1H-インダゾール）

【化86】



10

（A. 4-プロモ-1H-インダゾール）

3-プロモ-2-メチルアニリン（5g、27mmol）のクロロホルム（1mL）溶液に、無水酢酸（5g、27mmol）を、0 で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸カリウム（0.75g、7.8mmol）及び亜硝酸イソアミル（0.78g、58mmol）を加え、反応混合物を18時間還流した。揮発物を減圧下で除去し、水（0.65mL）を加えた。混合物を濃縮し、濃塩酸（1mL）で希釈し、50 で2時間加熱した。室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液（50%）を、p = 10まで加えた。水性混合物を、酢酸エチル（100mL×3）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（150mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラム（石油エーテル中3%酢酸エチル）で精製して、所望の生成物（2.69g、34%収率）を固体として得た。MS(ESI): m/z 197.0[M+1]⁺。

20

【0265】

（B. 4-プロモ-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール）

4-プロモ-1H-インダゾール（1.82g、9.24mmol）、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（1.55g、18.48mmol）及びトルエン-4-スルホン酸（0.26g、1.39mmol）の、無水テトラヒドロフラン（40mL）溶液を、窒素下、80 で一晩加熱した。溶液を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルカラム（石油エーテル中3%酢酸エチル）で精製して、表題化合物（2.13g、81%収率）を黄色の固体として得た。MS(ESI): m/z 280.9[M+1]⁺。

30

【0266】

（C. 1-(テトラヒドロ-ピラン-2-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)-1H-インダゾール）

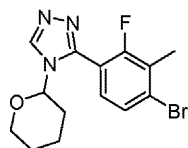
4-プロモ-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール（2.13g、7.45mmol）、ビス(ピナコラト)ジボロン（3.73g、14.9mmol）、リン酸カリウム（2.70g、12.67mmol）、酢酸パラジウム（0.174g 0.75mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.59g、2.24mmol）の、1,2-ジメトキシ-エタン（50mL）脱気混合物を、窒素下、100 で一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム（石油エーテル中10～30%酢酸エチル）で精製して、生成物（1.83g、74%収率）を固体として得た。MS(ESI): m/z 329.2[M+1]⁺。

40

【0267】

（3-(4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(テトラヒドロ-2h-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール）

【化 8 7】



(A. 4-ブromo-3-フルオロ-2-メチルアニリン)

3-フルオロ-2-メチルアニリン (25g、200mmol) の、酢酸 (140mL) 攪拌溶液に、0~5 で、臭化水素 (100mL、200mmol) を加え、次いで、ジメチルスルホキシド (72mL) を、ゆっくりと滴加した (反応は発熱であり、5~15 より高い温度で、ジブromo異性体が生成する)。混合物を5~15 で12時間攪拌した (混合物は透明溶液になる)。得られた溶液を0 まで冷却し、水酸化ナトリウム、次いで、重炭酸ナトリウムを用いてpH 7に中和した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~10%酢酸エチル) により、所望の生成物を白色の固体 (23.3g、114mmol、57%収率) として得た。

10

【化 8 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ (ppm) 7.11 (t, $J=8.20$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 2.07 (d, $J=1.95$ Hz, 3H).

20

【0 2 6 8】

(B. 4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル)

4-ブromo-3-フルオロ-2-メチルアニリン (23g、113mmol) 及びシアノ銅 (20.19g、225mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (200mL) の混合物を、140 で7時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、濾過し、水及び酢酸エチル (1:1) を含む分液漏斗に注いだ。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) により、所望の生成物 (11.4g、76mmol、67%収率) を褐色の固体として得た。

【化 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ (ppm) 7.22 (t, 1H), 6.45 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 4.23 (br. s., 2H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z 151.1[M+1] $^+$.

30

【0 2 6 9】

(C. 4-ブromo-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル)

ジメチルスルホキシド (400mL) 及び亜硝酸カリウム (22.67g、266mmol) の混合物を、攪拌して、亜硝酸カリウムを溶解させ、4-アミノ-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル (10g、66.6mmol) 及び臭化銅(I) (1.911g、13.32mmol) を加えた。ジメチルスルホキシド (200mL) で希釈された、水性48%臭化水素 (33mL、266mmol) を滴加し、反応を2時間攪拌した。出発材料の完全な変換後に、反応混合物を、氷冷水に注ぎ、冷濃水酸化ナトリウムで、pH 7に中和した。得られた固体を濾過により回収して、所望の生成物 (11.4g、53.3mmol、80%収率) を白色の固体として得た。

40

【化 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-*d*)

δ (ppm) 7.47 (d, $J=9.37$ Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 2.39 (d, $J=2.34$ Hz, 3H).

【0 2 7 0】

50

(D. 4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)

100mLのTFA-硫酸(4:1、V/V)混合物中の、4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルベンズニトリル(11g、51.4mmol)を、40℃で16時間撹拌した。出発材料の完全な変換後に、反応混合物を氷冷水に注いだ。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、所望の生成物(11.24g、48.4mmol、94%収率)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 234.1[M+2]⁺。

【0271】

(E. 3-(4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール)

4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド(11g、47.4mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(60mL)を、撹拌子を有する100mLの丸底フラスコで混合し、還流冷却器下、窒素下、55℃で3時間加熱した。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥して、黄色のオイルを得て、これを、精製なしに次の工程に使用した。残渣を、0℃で酢酸(60mL)で希釈し、ヒドラジノー水和物(20mL)を滴下し、室温で5時間撹拌した。出発材料の完全な変換後に、反応混合物を氷冷水に注ぎ、氷冷濃水酸化ナトリウムでpH 7に中和した。得られた固体を真空濾過により回収した。固体を酢酸エチル(400mL)に溶解し、15分間撹拌し、不溶性の固体を濾過し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥して、褐色の純粋な固体(4.3g、16.79mmol、35%収率)を得て、これを、精製なしに次の工程に使用した。

10

【化91】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.97

20

(t, J=8.00 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.59 Hz, 1H), 2.44 (d, 3H).

【0272】

(F. 3-(4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

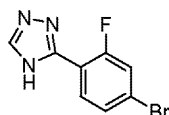
メタンスルホン酸(0.090mL、1.390mmol)を、3-(4-プロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール(7.0g、27.3mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(12.68mL、139mmol)の、テトラヒドロフラン(33mL)撹拌溶液に加えた。得られた混合物を、還流冷却器下、窒素下、85℃で20時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20~30~50%酢酸エチル)を使用して精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物(8.8g、95%収率)を黄色の固体として得た。MS(ESI) m/z 340.0[M]⁺。

30

【0273】

(3-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-4h-1,2,4-トリアゾール)

【化92】



40

(A. 4-プロモ-2-フルオロベンズアミド)

TFA(56.0mL、727mmol)-硫酸(14.0mL、263mmol)の混合物(4:1 V/V)70mL中の、4-プロモ-2-フルオロベンズニトリル(10.0g、50.0mmol)の溶液を、40℃で16時間撹拌した。反応を、まだ温かい間に、氷水に注いだ。沈殿した生成物及び固体を濾過し、乾燥して、4-プロモ-2-フルオロベンズアミド(9.53g、43.7mmol、87%収率)を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 218.1[M]⁺、220.1[M+2]⁺。

【0274】

(B. 3-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

4-プロモ-2-フルオロベンズアミド(9.53g、43.7mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド

50

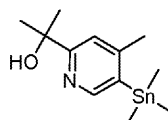
ジメチルアセタール (75.0mL) を、500mLの丸底フラスコで混合し、窒素でパージした。反応を、85 °Cで2時間還流した。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥して、黄色のオイルを得た。該オイルを、濃酢酸 (75.0mL) に懸濁させ、0 °Cに冷却した。ヒドラジン水和物 (21.88g、437mmol) を滴加し、混合物を室温で5時間攪拌した。反応を、冷水上に温かいうちに注ぎ、ジクロロメタン (3×200mL) で抽出した。有機揮発物を減圧下で除去して、3-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール (7.20g、29.7 mmol、68.1%収率) を白色の固体として得た。MS(ESI) m/z 241.9[M]⁺、243.9[M+2]⁺。

【0275】

(2-(4-メチル-5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール)

【化93】

10



(A. 2-(5-プロモ-4-メチルピリジン-2-イル)プロパン-2-オール)

2,5-ジプロモ-4-メチルピリジン (4.0g、15.94mmol) を、トルエン (60.0mL) に溶解し、反応を-78 °Cに冷却した。ブチルリチウム (7.01mL、17.54mmol) を滴加し、反応を30分間攪拌した。次いで、アセトン (4.69mL、63.8mmol) を加え、反応を室温に温め、16時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル (3×200mL) で抽出し、水、続いて、ブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発物を減圧下で除去した。化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) で精製して、2-(5-プロモ-4-メチルピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (2.33g、10.13mmol、63.5%収率) を得た。MS(ESI) m/z 230.3[M]⁺、232.3[M+2]⁺。

20

【0276】

(B. 2-(4-メチル-5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール)

2-(5-プロモ-4-メチルピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (2.33g、10.13mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.045g、1.013mmol) を、圧力管に加え、1,4-ジオキサン (33.8mL) に懸濁させた。次いで、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタナン (2.99mL、12.15mmol) を加え、150 °Cに30分間加熱した。反応を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機揮発物を減圧下で除去し、続いて、酢酸エチル (3×200mL) 及び水で抽出した。有機揮発物を減圧下で除去し、化合物を、Biotage社カラムのシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10~50%酢酸エチル) を使用して精製し、2-(4-メチル-5-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (1.75g、5.57mmol、55.0%収率) を得た。

30

【化94】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.31 (s, 1H),

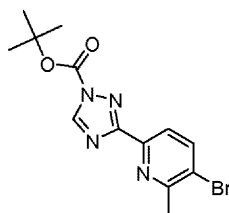
7.51 (s, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.65 (br. s., 3H), 0.34 (s, 6H).

40

【0277】

(Tert-ブチル3-(5-プロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート)

【化 9 5】



(A. 5-プロモ-6-メチルピコリノニトリル)

メカニカルスターラー及び窒素入口を備えた、1Lの三口丸底フラスコに、3,6-ジプロモ-2-メチルピリジン (150g、0.59mol)、シアン化銅(I) (42.8g、0.47mol) 及びシアン化ナトリウム (23g、0.47mol) を加えた。混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド (300mL) を加えた。混合物を95 に加熱し、48時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、攪拌しながら、エタノール (3L) に注いだ。混合物をセライトのパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、水 (3L) と酢酸エチル (3L) との間で分配した。有機層を分離し、ブライン (2×600mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルプラグ精製 (ヘキサン中0~5%酢酸エチル) により精製して、生成物 (61.5g、45%収率) を白色の固体として得た。加えて、19.32g (14%) の、出発材料及び生成物の混合物を単離した。

10

【0278】

20

(B. 5-プロモ-6-メチルピコリノヒドラゾンアミド)

500mLの三口丸底フラスコに、5-プロモ-6-メチルピコリノニトリル (101.5g、0.515mol)、エタノール (122mL) 及びヒドラジン水和物 (50mL、1.03mol) を入れた。得られた非常に粘度の高い混合物を、周囲温度で24時間攪拌した。更なるエタノール (50mL) を加え、混合物を週末にわたって攪拌した。混合物を濾過し、冷エタノール (100mL) 及び冷ヘキサン (50mL) で洗浄した。固体を、真空オープンで乾燥して、生成物 (110g、93%収率) をオフホワイトの固体として得た。

【0279】

(C. 3-プロモ-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

500mLの三口丸底フラスコに、メカニカルスターラー、J-KEM温度コントローラーに接続された熱電対、及び還流冷却器を備えた。フラスコに、5-プロモ-6-メチルピコリノヒドラゾンアミド (100g、0.463mol) 及びギ酸 (250mL) を加えた。得られた溶液を100 に加熱し、48時間攪拌した。ギ酸を減圧下で除去し、得られたスラリーを、激しく攪拌しながら、水 (1.5L) で処理した。混合物を濾過し、水 (300mL) で洗浄した。固体を丸底フラスコに移し、水 (1L) 及び1Mの水酸化ナトリウム溶液で、pH 7まで処理した。混合物を30分間攪拌し、濾過し、水 (300mL) で洗浄し、真空オープンにおいて、30~35 で48時間乾燥して、生成物 (96g、92%収率) を白色の固体として得た。

30

【0280】

(D. 3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

40

3-プロモ-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (96.0g、0.4mol) のテトラヒドロフラン (780mL) の懸濁液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (72.5mL、0.8mol) 及びメタンスルホン酸 (3.2mL) を加えた。混合物を65 に加熱し、得られた黄色溶液を65 で6時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、トリエチルアミン (23mL) でクエンチし、減圧下で濃縮し、高真空中で1時間更に乾燥した。得られたオイルをアセトニトリル (250mL) に溶解し、溶液を、激しく攪拌しながら、水 (750mL) に加えた。更なるアセトニトリル (80mL) を加え、混合物を1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、1:4のアセトニトリル/水 (800mL) で洗浄し、真空中で48時間にわたって乾燥して、生成物 (110g、85%収率) を白色の固体として得た。生成物をシリカゲルプラグ精製 (1:1のヘキサン/酢酸エチル) により更に精製して、白色の固体として88gの純粋生成物を、及び16.2gの純粋

50

ではない生成物を得た。MS(ESI) m/z 239.1[M]⁺、241.1[M+2]⁺。

【0281】

(E. tert-ブチル3-(5-プロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート)

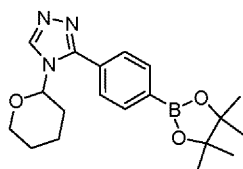
3-プロモ-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (300g、1.25mol) の、ジオキサン (4L) 混合物に、炭酸ナトリウム (398g、3.75mol)、続いて、水 (4L) を加えた。二炭酸ジ-tert-ブチル (274g、1.25mol) を加え、混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を冷水 (~10L) で希釈し、酢酸エチル (4L×3) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物 (254g、60%収率) を淡黄色固体として得た。

10

【0282】

(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4h-1,2,4-トリアゾール)

【化96】



20

(A. エチル4-プロモベンズイミダートヒドロクロリド)

4-プロモベンズニトリル (17.65g、97mmol) のエタノール (500mL) 溶液を、塩化水素ガスを用いて、0 で15分間酸性化した。溶液を16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (25.35g、99%) を得た。MS(ESI) m/z 228.1[M]⁺、230.4[M+2]⁺。

【0283】

(B. 3-(4-プロモフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

エチル4-プロモベンズイミダートヒドロクロリド (35.6g、135mmol)、ギ酸ヒドラジド (16.16g、269mmol) 及びトリエチルアミン (75mL、538mmol) を、スクリュウキャップ付きフラスコで混合し、85 に16時間加熱した。溶液を減圧下で濃縮して、固体を得て、これを、水と酢酸エチル (3×) との間で分配し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を、ヘキサン中20%酢酸エチルで超音波処理し、濾過し、乾燥して、表題化合物 (14.6g、65.2mmol、48%収率) を得た。MS(ESI) m/z 224.1[M]⁺、226.1[M+2]⁺。

30

【0284】

(C. 3-(4-プロモフェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

3-(4-プロモフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール (14.1g、62.9mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (10.59mmol) 及びメタンスルホン酸 (1.19g、6.29mmol) の、テトラヒドロフラン (150mL) 溶液を、75 で2時間加熱した。溶液を濃縮し、重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチル (3×) との間で分配し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。固体をヘキサン中10%酢酸エチルでトリチュレイトして、表題化合物 (8.1g、26.3mmol、70%収率) を得た。MS(ESI) m/z 308.4[M]⁺、310.5[M+2]⁺。

40

【0285】

(D. 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール)

3-(4-プロモフェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール (8.1g、26.3mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (6.67g、26.3mmol) 及び酢酸カリウム (10.32g、105mmol) を、ジメチルホルムアミド (100mL) 中で混合した。溶液を、窒素ガスで2分間パーズした。次いで、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン (1.07g、1.31mmol) を加え、溶液を100 に16時間加熱した

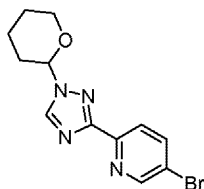
50

。溶液をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、暗色のオイルを得た。該オイルを、Biotage社クロマトグラフィー（ヘキサン中0～70%酢酸エチル）により精製して、乾燥時に固体として得た。該固体をヘキサンで希釈し、超音波処理し、濾過し、乾燥して、表題化合物（7.1g、20.0mmol、71%収率）を得た。MS(ESI) m/z 356.5[M+1]⁺。

【0286】

（5-プロモ-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン）

【化97】



10

（A. (E)-5-プロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)ピコリンアミド）

5-プロモピコリンアミド（0.500g、2.49mmol）及びジメチルホルムアミドジメチルアセタール（20mL）の溶液を、85℃に3時間加熱した。反応を濃縮し、生成物を次の工程に直接使用した（0.604g、95%収率）。MS(ESI) m/z 257.1[M+1]⁺。

【0287】

20

（B. 5-プロモ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン）

(E)-5-プロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)ピコリンアミド（0.604mg、2.36mmol）及びヒドラジン（2.12g、66.1mmol）の溶液を、25℃で3時間撹拌した。反応を濃縮し、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥して、表題化合物（0.442g、83%収率）を得た。MS(ESI) m/z 226.1[M+1]⁺。

【0288】

（C. 5-プロモ-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン）

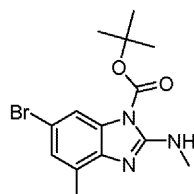
5-プロモ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン（0.342mg、1.52mmol）、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（0.256g、3.04mmol）及び4-メチルベンゼンスルホン酸（0.058g、0.30mmol）の、テトラヒドロフラン溶液を、75℃で6時間加熱した。反応を濃縮し、Biotage社カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0～20%メタノール）を使用して精製し、セミクリーンな生成物をオイル（0.614g、1.9mmol、>100%収率）として得た。この材料を、更なる精製なしに使用した。MS(ESI) m/z 309.4[M]⁺、311.1[M+2]⁺。

30

【0289】

（tert-ブチル6-プロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート）

【化98】



40

（A. (6-プロモ-4-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)-N-メチルアミン）

N,N-ジメチルホルムアミド（1.0mL）中のイソチオシアナトメタン（0.055g、0.746mmol）を、5-プロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン（0.150g、0.746mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.5mL）撹拌溶液に、0℃でゆっくりと滴加した。冷浴を取り除き、反応混合物に蓋をし、室温で48時間撹拌した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボ

50

ジイミド塩酸塩 (0.157g、0.821mmol) を加え、反応混合物に蓋をし、40 °C で一晩加熱した。得られた混合物をメタノールで希釈し、濾過し、逆相分取HPLC (10 ~ 50%アセトニトリル + H₂O中の0.1%TFA + 0.1%TFA、30分間) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて、溶媒のほとんどを減圧下で除去した。アセトニトリルを加え、得られた混合物をStrata社イオン交換カラムにロードした。カラムを水、アセトニトリル、メタノール、及びメタノール中5%水酸化アンモニウムで連続的に洗浄した。生成物はメタノール中5%水酸化アンモニウムで溶離し、これを、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、所望の生成物 (0.128g、0.53mmol、72%収率) を淡黄色のワックス状固体として得た。MS(ESI) m/z 240[M]⁺、242[M+2]⁺。

【0290】

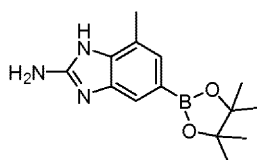
(B. tert-ブチル6-プロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート)

(6-プロモ-4-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)-N-メチルアミン (0.128g、0.533mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.464mL、2.67mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.349g、1.599mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) を、100mLの丸底フラスコで混合し、蓋をして、室温で21時間撹拌した。得られた混合物を、水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、有機物を、水及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中10 ~ 30%酢酸エチル) で精製して、所望の生成物 (0.092g、0.27mmol、51%収率) を黄色のワックス状固体として得た。MS(ESI) m/z 340[M]⁺、342[M+2]⁺。

【0291】

(tert-ブチル6-プロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート)

【化99】



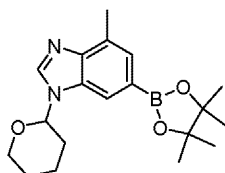
(A. 7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン)

3-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)ベンゼン-1,2-ジアミン (実施例1.Gを参照) (500mg、2.015mmol) 及びシアン酸プロミド (0.484mL、2.418mmol) を、室温で丸底フラスコに加え、メタノール (10.0mL) に懸濁させ、1.5時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、続いて、飽和重炭酸ナトリウムを添加した。沈殿物を濾過により回収し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物 (557mg、2.039mmol、定量的収率) を得た。化合物を、更なる精製又は特徴付けなしに、次に用いた。MS(ESI) m/z 273.8[M+1]⁺。

【0292】

(tert-ブチル6-プロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート)

【化100】



10

20

30

40

50

(A. 6-ブロモ-4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)

6-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.02g、4.83mmol) を、窒素下で撹拌しながら、室温でテトラヒドロフラン (10mL) に溶解した。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.5mL、38.4mmol) 及びメタンスルホン酸 (0.032mL、0.48mmol) を加え、得られた混合物を 75 ° で49時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50~100%酢酸エチル) により、所望の生成物 (1.32g、4.47mmol、93%収率) を淡黄色の固体として得た。MS(ESI) m/z 295.1[M]⁺、297.3[M+2]⁺。

10

【0293】

(B. 4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)

6-ブロモ-4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.320g、4.47mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.192g、4.70mmol)、[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)錯体ジクロロメタン付加(1:1) (183mg、0.22mmol)、酢酸カリウム (1.317g、13.4mmol) 及びジメチルスルホキシド (9 mL) を、丸底フラスコで混合し、撹拌した。フラスコ中の空気を、真空下で除去し、窒素で3回置換した。得られた混合物を、窒素下、90 ° で1.5時間加熱した。得られた混合物を、酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を、水で2回、ブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50~100%酢酸エチル) により、~90%純度の所望の生成物 (1.31g、3.83mmol、77%収率) を黄褐色の発泡固体として得た。MS(ESI) m/z 343.2[M+1]⁺。

20

【0294】

(5.2 生物学の実施例)

(5.2.1 生物学のアッセイ)

(mTOR HTR-FRETアッセイ)

以下は、試験化合物のmTOR阻害活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。ヘテロアリアル化合物をDMSOに溶解し、10mMの原液として調製し、実験用に適切に希釈した。試薬は、以下のように調製した。

30

【0295】

「簡易TORバッファー」(高グリセロールTOR画分を希釈するのに使用): 10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1%Tween-20、1mM DTT、Invitrogen社mTOR (cat#PR8683A) をこのバッファーで、0.200 µg/mLのアッセイ濃度に希釈した。

【0296】

ATP/基質溶液: 0.075mM ATP、12.5mM MnCl₂、50mM Hepes、pH7.4、50mM -GOP、250nM ミクロシスチンLR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 µg/mL GST-p70S6。

【0297】

検出溶液: 50mM HEPES、pH7.4、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1mM EDTA、12.7 µg/mL Cy5- GST Amersham社 (Cat#PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal #9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu (Perkin Elmer社 Cat#AD0077)。

40

【0298】

20 µLの簡易mTorバッファーに、0.5 µLのDMSO中試験化合物を加えた。反応を阻害するために、5 µLのATP/基質溶液を、20 µLの簡易TORバッファー溶液(対照)、及び上で調製した化合物溶液に加えた。60分後に、アッセイを、5 µLの60mM EDTA溶液の添加によって停止し; 次いで、10 µLの検出試薬を加え、混合物を、少なくとも2時間静置させた後、Perkin-Elmer社Envisionマイクロプレートリーダーセットで読み取り、LANCE Eu TR-FRET (励起320nm、及び発光495/520nm) を測定した。

50

【0299】

(PI3K 及び アッセイ)

PI3K 及び アッセイを、Millipore社PI3Kアッセイキット (cat#33-017) に記載の手順を使用して、行った。PI3K 及び 酵素は、Invitrogen社 (Cat#PV4788及びPV4786) から得た。

【0300】

選択したヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、10 μ M未満のIC₅₀値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μ M未満のIC₅₀を有し、及び他は、0.10 μ M未満のIC₅₀を有する。

【0301】

(DNA-PKアッセイ)

DNA-PKアッセイを、Promega社DNA-PKアッセイキット (カタログ#V7870) に提供される手順を使用して行った。DNA-PK酵素は、Promega社 (Promega社cat#V5811) から購入した。

【0302】

選択したヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、10 μ M未満のIC₅₀値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μ M未満のIC₅₀を有し、及び他は、0.10 μ M未満のIC₅₀を有する。

【0303】

(5.2.2 細胞ベースのアッセイ)

(PC-3 p-S6及びp-Aktメソスケールアッセイ)

以下は、試験化合物の抗癌活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。PC-3、前立腺癌株化細胞 (#CRL-1435) を、pS6メソスケールアッセイに使用した。細胞を、10%ウシ胎仔血清、及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したF-12 Kaighnで成育させた。以下のバッファーを使用した：完全Tris溶解バッファー (10mL使用について：100 μ L ホスファターゼ阻害剤I (100 \times 原液)、100 μ L ホスファターゼ阻害剤II (100 \times 原液)、1錠Complete Mini (EDTA-free)、40 μ L PMSF、全てを室温で5分間十分に混合した)；1 \times Tris洗浄バッファー (250mL使用について：25mL 10 \times Tris洗浄バッファー、225mL 脱イオン水、室温で保存)；MSD遮断溶液-A (20mL使用について：20mL 1 \times tris洗浄バッファー及び600mg MSDブロッカー-A、氷上で保存)；抗体希釈バッファー (3mL使用について：1mL 遮断溶液-A、1.82mL 1 \times tris洗浄バッファー、150 μ L 2%MSDブロッカー-D-M、30 μ L 10%MSDブロッカー-D-R、氷上で保存)。

【0304】

1日目、午後に、細胞を、96ウェル平底細胞培養プレートに、180 μ Lの容量で、20,000細胞/ウェルで蒔いた。2日目、午前、試験化合物を、所望の濃度に希釈し、細胞に加えた。細胞を、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で1時間、化合物で処理した。培地を慎重に除去し、50 μ Lの1 \times Tris溶解バッファーを、各ウェルに加え、プレートを4 $^{\circ}$ Cで1時間振盪機上に設置して、細胞を溶解した。35 μ Lの各ウェルの溶解物を使用して、MA6000 Phospho-S6RP (Ser235/236) 全細胞溶解物キット#K110DFD-3の説明書に記載のプロトコルを用いて、p-S6レベルをアッセイした。溶解物を、MA6000 Phospho-Akt (Ser4730) 全細胞溶解物キット (#K111CAD-3) の説明書に記載のプロトコルを用いて、p-Aktレベルについてアッセイした。プレートをSector Imagerプレートリーダーで読み込んだ。IC₅₀値を用量反応曲線から計算した。

【0305】

ヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、10 μ M未満のIC₅₀値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μ M未満のIC₅₀を有し、及び他は、0.1 μ M未満のIC₅₀を有する。

【0306】

(Btk-PH、Akt-PH及びFoxO-EGFP転座アッセイ)

以下は、試験化合物の抗癌活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。BTK-PH_CHO細胞 (Bioimage社C007A) を、10%ウシ胎仔血清、1%ペニシリン/ス

10

20

30

40

50

トレプトマイシン、0.5mg/mL ジェネテシン、及び0.25%DMSOを補充したNut.MixF-12-Hamで成育させた。細胞を、ブラックウェル透明底96ウェルプレートに、ウェルあたり12,000細胞で蒔いた。24時間のインキュベーション後、細胞を、細胞洗浄バッファーで洗浄し、細胞洗浄バッファーを用いて1時間インキュベートした。次いで、細胞を、対照/試験化合物、及びIGF-1(インスリン様増殖因子I)で、室温で4分間処理した。次いで、細胞を固定し、洗浄し、0.5%TritonX-100を含有するPBS中のHoeschtで染色した。プレートを密封し、次いで、30分後にCellomicsで読み取った。Akt-PH_CHO細胞(Bioimage社C006A)を、BTK-PH_CHO細胞と同じ培地で成育させた。細胞を、ブラック透明底96ウェルプレートに、ウェルあたり10,000細胞で蒔いた。プロトコルの残りは、Btk-PHアッセイ(上記)と同一である。FoxO-EGFPコンストラクトを安定に形質移入したU-2 OS株化細胞を、Gary Chiang, Burnham Institute, La Jollaから得た。細胞を、10%ウシ胎仔血清、及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDMEMで成育させた。細胞を、ブラック透明底96ウェルプレートに、ウェルあたり20,000細胞で蒔いた。一晚のインキュベート後、細胞を、対照/試験化合物で処理し、2時間インキュベートした。細胞を固定し、洗浄し、Hoeschtで染色した。次いで、プレートをPBSで3回洗浄し、次いで、100 μ LのPBSを各ウェルに加えた。次いで、プレートを透明なカバーガラスで覆った。プレートをCellomicsで読み取り、IC₅₀をワートマニンと比較して算出した。

10

【0307】

選択したヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、30 μ M未満のIC₅₀値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μ M未満のIC₅₀を有し、及び他は、0.10 μ M未満のIC₅₀を有する。

20

【0308】

(細胞増殖アッセイ)

以下は、試験化合物の抗癌活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。該アッセイを使用して、テトラゾリウム塩のホルマザン塩への還元を介した代謝活性の測定に基づいて、細胞増殖を定量した。WST-1(Roche社Cat# 11 644 807 001)を使用して、PC-3細胞の増殖を測定した。PC-3細胞を、180 μ Lの増殖培地(10%ウシ胎仔血清、及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したF-12 Kaighn)に、ウェルあたり3000細胞で蒔いた。蒔いた細胞を5%CO₂中、37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。化合物を、10mMの原液からDMSOで希釈し、次いで、F-12Kaighn培地に入れた。DMSO対照を含有する20 μ Lの化合物希釈物を、3通り、96ウェルプレートの細胞に加えた。細胞を化合物と、5%CO₂中37 $^{\circ}$ Cで3日間インキュベートした。20 μ LのWST-1を、各ウェルに加えた。プレートを、5%CO₂中37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした。プレートを、Victor2マルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmer社)において、450nmで読み取った。IC₅₀値をDMSO対照と比較して算出した。

30

【0309】

ヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、30 μ M未満のIC₅₀値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μ M未満のIC₅₀を有し、及び他は、0.10 μ M未満のIC₅₀を有する。

40

【0310】

(IL-2炎症アッセイ)

以下は、試験化合物の抗炎症活性を測定するのに使用することができる、アッセイの実施例である。刺激された一次T細胞由来のIL-2産生物を、Mesoscale社のIL-2キット(MA6000#L41AHB-1)を使用して、アッセイした。ヒト一次T細胞を、化合物で30分間前処理し、次いで、抗ヒトCD3ビーズ、及び抗CD28ビーズで24時間刺激した。細胞処理後、培地を回収した。25 μ Lのサンプル又は補正標準を、ヒトIL-2サイトカインメソスケールアッセイプレートに加えた。培地を、振盪しながら、室温で1~2時間インキュベートした。該プレートを、1 \times PBSで3回洗浄した。150 μ Lの2 \times MSDリードバッファ-Tをウェルごとに加え、プレートを、Mesoscale Discovery社Sector Imagerプレートリーダーで分析した。

50

【0311】

ヘテロアリアル化合物は、このアッセイにおいて、30 μM 未満の IC_{50} 値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、1 μM 未満の IC_{50} を有し、及び他は、0.10 μM 未満の IC_{50} を有する。

【0312】

(5.2.3 インビボモデル)

(遅発性過敏症(DTH)モデル)

0日目に、CD-1マウスを、3%オキサゾロンを使用して、剪毛した腹部に塗り、感作した(感作)。5日目に、右耳に1%オキサゾロンを塗り、左耳にビヒクル(アセトン:オリーブ油)を塗った(誘発)。1%オキサゾロン誘発工程より1日前に、化合物処理を開始した。化合物を、経口、腹腔内、又は静脈内のいずれかで、研究の間、1日1回又は2回、投与した。6日目(誘発後24時間)に、未処理の動物の右耳に、発赤(紅斑)及び腫脹(浮腫)が見られた。化合物処理した動物の耳を、誘発の24、48及び72時間後に測定した。DTH発生を示す、右耳と左耳の厚さの差異を、マイクロキャリパー測定により測定した。

10

【0313】

このモデルにおいて、ヘテロアリアル化合物は、 $< 100\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} 値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、 $< 10\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} を有し、及び他は、 $< 1\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} を有する。

【0314】

(異種移植癌モデル)

ヒト癌株化細胞を、SCID(重症複合免疫不全症)マウスに注入した。インビトロで維持された細胞について、正確に測定された数の細胞をマウスに注入することにより、腫瘍が産生された。インビボで最も増殖した腫瘍について、ドナーマウス由来の腫瘍画分を、維持のために少数のマウスに移植するか、又は研究開始のために多数のマウスに移植した。典型的な有効性研究の設定は、1以上の化合物を担癌マウスに投与することを含んだ。加えて、参照の化学療法薬(正対照)及び負対照を、同様に投与し、維持した。投与経路には、皮下(SC)、腹腔内(IP)、静脈内(IV)、筋肉内(IM)及び経口(PO)を含むことができる。腫瘍測定及び体重を、研究期間にわたって実施し、罹患率及び死亡率を記録した。剖検、病理組織学、細菌学、寄生虫学、血清学、及びPCRを実施して、疾患及び薬効の理解を高めることができる。

20

【0315】

上の異種移植癌モデルに使用される、又は使用することができる、典型的なヒト癌株化細胞のいくつかは、以下である:MDA MB-231、MCF7、MDA-MB-435及びT-47D乳癌株化細胞;KM 12、HCT-15、COLO 205、HCT 116及びHT29結腸癌株化細胞;NCI-H460及びA549肺癌株化細胞;CRW22、LNCAP、PC-3及びDU-145前立腺癌株化細胞;LOX-IMVI及びA375メラノーマ株化細胞;SK-O V-3及びA2780卵巣癌株化細胞;及びCAKI-1、A498及びSN12C腎癌株化細胞;及びU-87MG神経膠腫株化細胞。

30

【0316】

手短に言えば、SCIDマウスは、例えば、限定はされないが、qd、q2d、q3d、q5d及びbidを含む異なる投与日程で、 $100\text{mg}/\text{kg} \sim 0.1\text{mg}/\text{kg}$ の範囲の化合物が投与される。化合物は、例えば、0.5%CMC/0.25%Tweenで製剤され、経口送達される。マウスに21日間投与し、腫瘍の容量測定を、3日ごとに行った。試験した異種移植癌モデルの例を挙げると、PC-3、HCT-116、A549、MDA MB-231及びU-87MGモデルがある。

40

【0317】

このモデルにおいて、ヘテロアリアル化合物は、 $< 100\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} 値を有するか、又は有することが期待され、いくつかの化合物は、 $< 10\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} を有し、及び他は、 $< 1\text{mg}/\text{kg}$ の ED_{50} を有する。

【0318】

(5.3 ヘテロアリアル化合物活性)

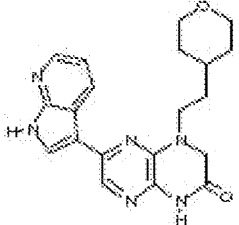
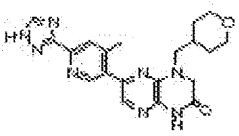
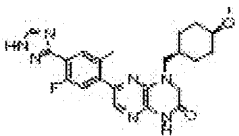
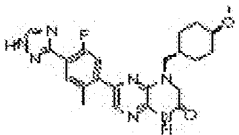
表1の合成物の各々を、mTor HTR-FRETアッセイで試験し、それにおける活性を有することが見い出され、化合物の全てが、該アッセイにおいて10 μM 未満の IC_{50} を有し、いくつ

50

かの化合物が、0.005nM ~ 250nMのIC₅₀ (活性レベルD)を有し、いくつかが250nM ~ 500nMのIC₅₀ (活性レベルC)を有し、いくつかが500nM ~ 1 μMのIC₅₀ (活性レベルB)を有し、及びその他が1 μM ~ 10 μMのIC₅₀ (活性レベルA)を有した。

【表 2】

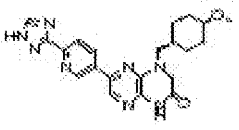
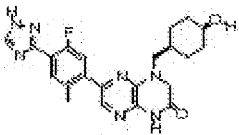
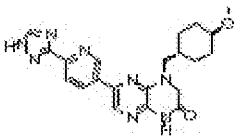
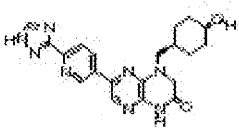
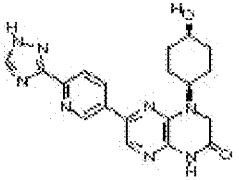
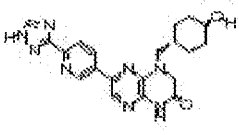
表 1

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
1		6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	379.3 [M+1] ⁺	D
2		6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	407.1 [M+1] ⁺	D
3		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	452.2 [M+1] ⁺	D
4		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	452.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
5		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.3 [M+1] ⁺	D
6		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.1 [M+1] ⁺	D
7		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.2 [M+1] ⁺	D
8		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.1 [M+1] ⁺	D
9		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	393.2 [M+1] ⁺	D
10		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

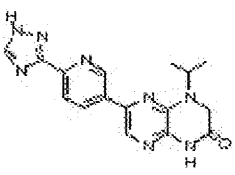
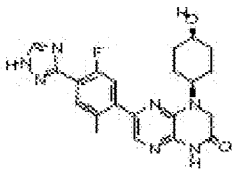
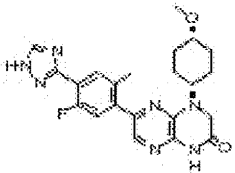
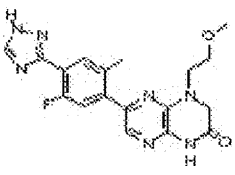
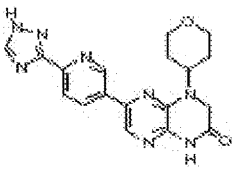
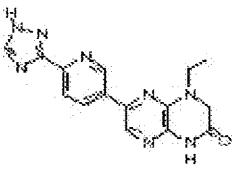
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
11		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	438.2 [M+1] ⁺	D
12		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	407.2 [M+1] ⁺	D
13		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	393.2 [M+1] ⁺	D
14		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	438.2 [M+1] ⁺	D
15		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
16		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	353.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
17		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	337.1 [M+1] ⁺	D
18		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	424.2 [M+1] ⁺	D
19		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.3 [M+1] ⁺	D
20		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	D
21		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.1 [M+1] ⁺	D
22		6-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	323.1 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

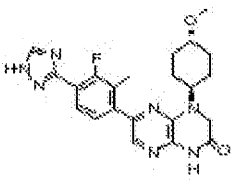
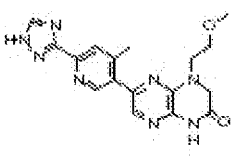
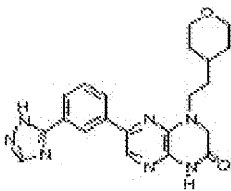
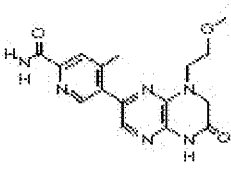
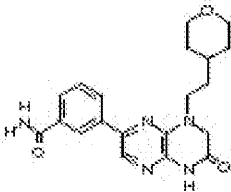
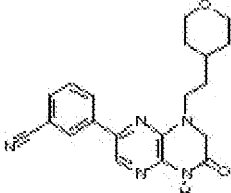
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
23		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	424.2 [M+1] ⁺	D
24		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	410.1 [M+1] ⁺	D
25		6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	368.1 [M+1] ⁺	D
26		4-エチル-6-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	354.2 [M+1] ⁺	D
27		6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	409.7 [M+1] ⁺	D
28		6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	437.7 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

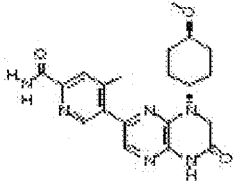
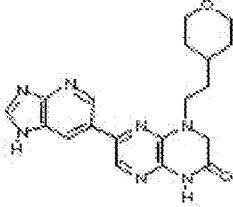
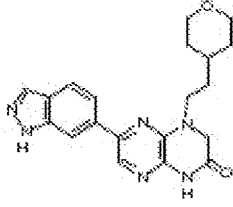
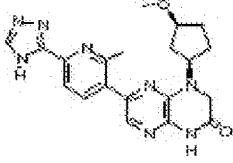
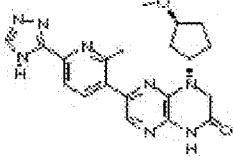
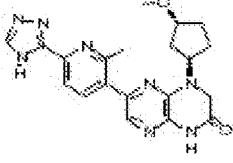
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
29		6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	438.0 [M+1] ⁺	D
30		4-(2-メトキシエチル)-6-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	367.4 [M+1] ⁺	D
31		6-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	406.2 [M+1] ⁺	A
32		5-(8-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド	397.4 [M+1] ⁺	D
33		3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)ベンズアミド	382.1 [M+1] ⁺	B
34		3-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)ベンゾニトリル	364.8 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

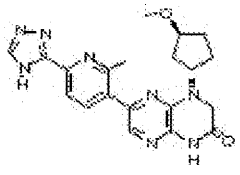
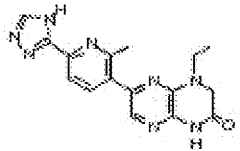
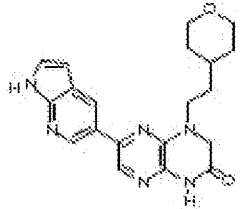
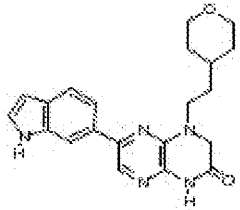
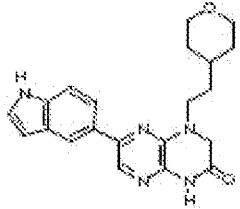
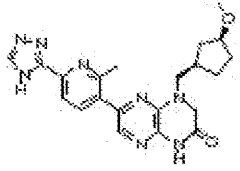
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
35		5-(8-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド	397.4 [M+1] ⁺	D
36		6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	380.2 [M+1] ⁺	B
37		6-(1H-インダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.5 [M+1] ⁺	A
38		4-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
39		4-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
40		4-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

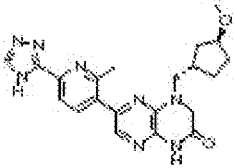
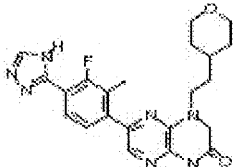
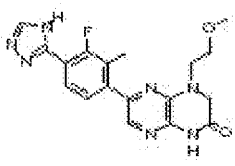
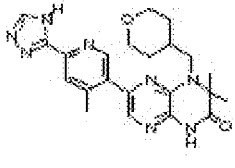
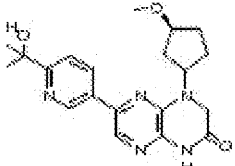
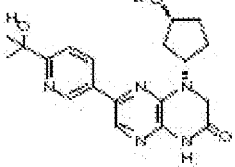
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
41		4-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
42		4-エチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	337.7 [M+1] ⁺	D
43		6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	D
44		6-(1H-インドール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.1 [M+1] ⁺	C
45		6-(1H-インドール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.1 [M+1] ⁺	D
46		4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
47		4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.2 [M+1] ⁺	D
48		6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.3 [M+1] ⁺	D
49		6-(3-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
50		3,3-ジメチル-6-(4-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	435.3 [M+1] ⁺	D
51		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
52		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

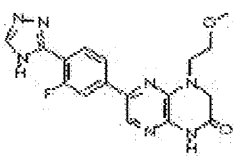
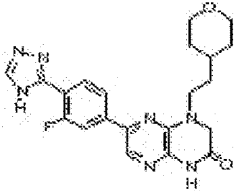
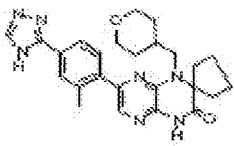
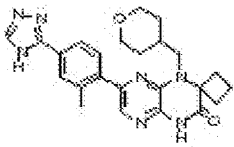
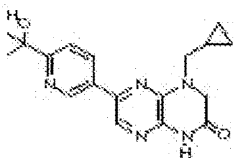
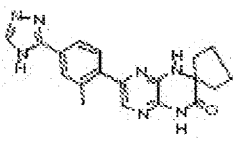
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
53		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
54		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
55		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	A
56		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
57		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
58		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

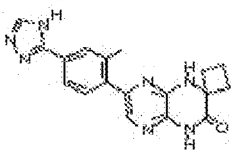
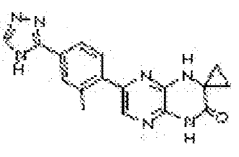
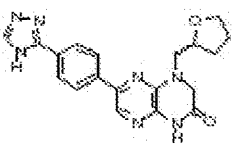
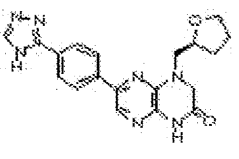
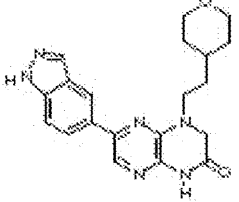
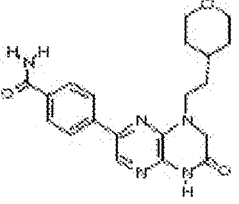
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
59		6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	370.2 [M+1] ⁺	D
60		6-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	424.3 [M+1] ⁺	D
61		7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジニン]-3'(4'H)-オン	460.4 [M+1] ⁺	D
62		7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジニン]-3'(4'H)-オン	446.4 [M+1] ⁺	D
63		4-(シクロプロピルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシシクロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	340.2 [M+1] ⁺	C
64		7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジニン]-3'(4'H)-オン	362.3 [M+1] ⁺	C

10

20

30

40

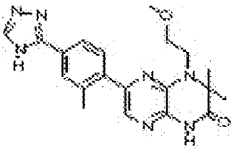
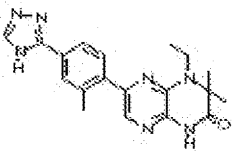
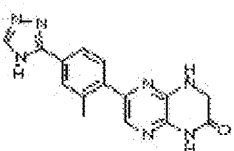
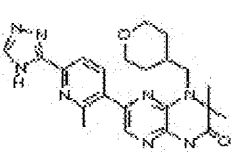
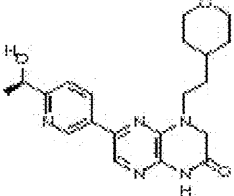
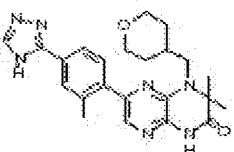
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
65		7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン	348.2 [M+1] ⁺	C
66		7'-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピラジノ[2,3-b]ピラジン]-3'(4'H)-オン	334.2 [M+1] ⁺	D
67		(R)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.1 [M+1] ⁺	D
68		(S)-6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.1 [M+1] ⁺	D
69		6-(1H-インダゾール-5-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.0 [M+1] ⁺	C
70		4-(6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド	382.5 [M+1] ⁺	A

10

20

30

40

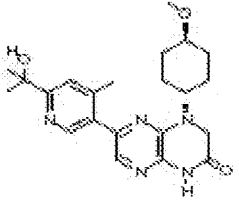
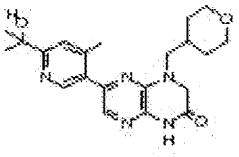
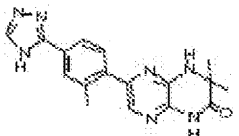
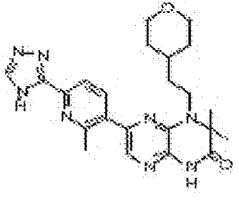
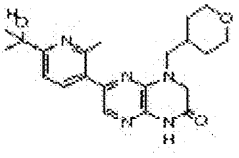
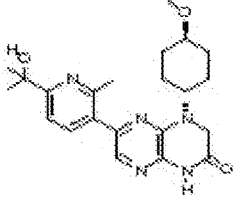
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
71		4-(2-メトキシエチル)-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	394.2 [M+1] ⁺	D
72		4-エチル-3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	364.2 [M+1] ⁺	D
73		6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	308.1 [M+1] ⁺	C
74		3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	435.3 [M+1] ⁺	D
75		(R)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
76		3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	434.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

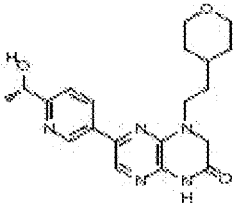
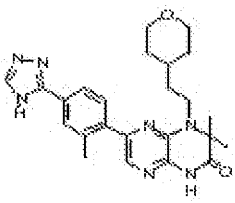
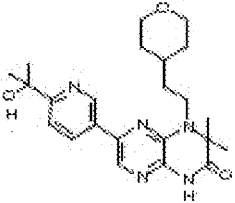
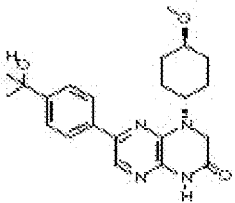
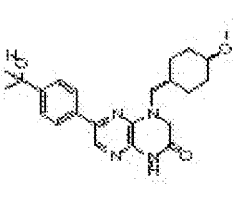
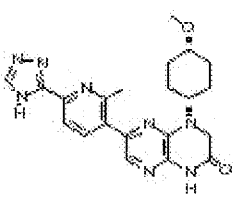
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
77		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.4 [M+1] ⁺	D
78		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
79		3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	336.2 [M+1] ⁺	C
80		3,3-ジメチル-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	449.2 [M+1] ⁺	D
81		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.5 [M+1] ⁺	D
82		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.5 [M+1] ⁺	C

10

20

30

40

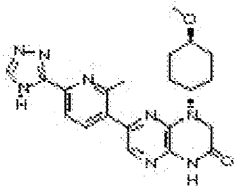
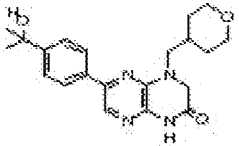
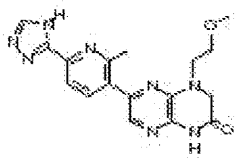
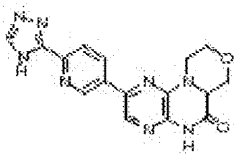
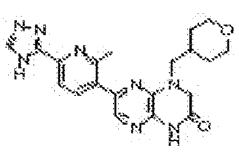
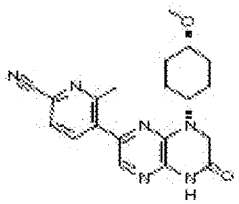
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性 レベル
83		(S)-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	C
84		3,3-ジメチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	448.3 [M+1] ⁺	D
85		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	426.3 [M+1] ⁺	B
86		6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	397.2 [M+1] ⁺	D
87		6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	411.3 [M+1] ⁺	C
88		4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

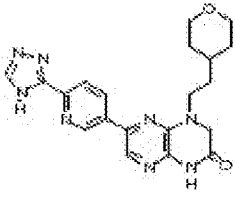
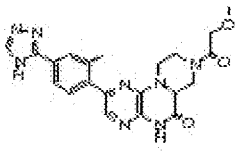
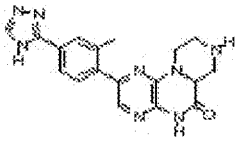
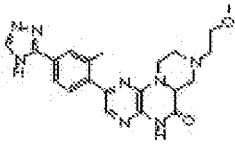
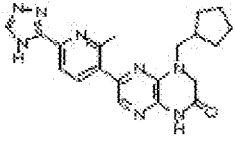
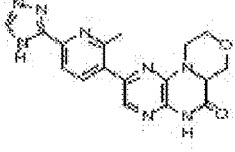
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
89		4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.0 [M+1] ⁺	D
90		6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	383.3 [M+1] ⁺	D
91		4-(2-メトキシエチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	367.5 [M+1] ⁺	D
92		9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	351.5 [M+1] ⁺	B
93		6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.8 [M+1] ⁺	C
94		5-(8-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-6-メチルピコリノニトリル	379.2 [M+1] ⁺	A

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性 レベル
95		6-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
96		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシアセチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	435.3 [M+1] ⁺	D
97		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	363.2 [M+1] ⁺	D
98		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	421.4 [M+1] ⁺	C
99		4-(シクロペンチルメチル)-6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	391.8 [M+1] ⁺	D
100		9-(6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-3-ピリジル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	365.5 [M+1] ⁺	C

10

20

30

40

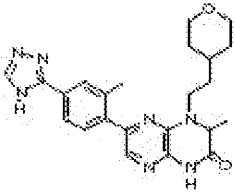
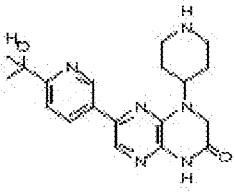
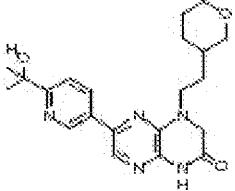
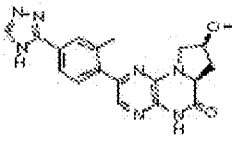
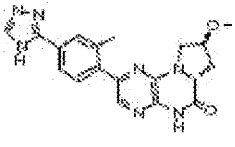
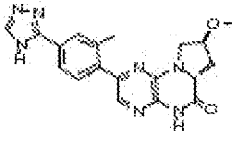
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
101		4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	D
102		4-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	C
103		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	370.3 [M+1] ⁺	B
104		4-(シクロペンチルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	368.1 [M+1] ⁺	D
105		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-ネオペンチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	356.1 [M+1] ⁺	C
106		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-イソペンチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	342.2 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

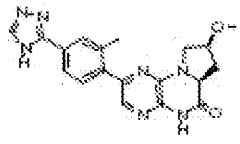
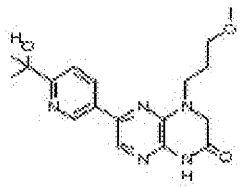
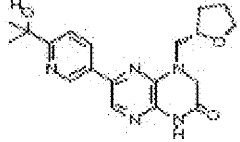
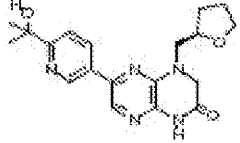
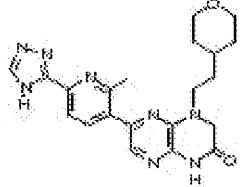
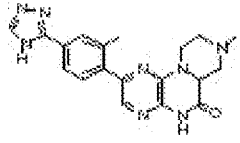
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
107		3-メチル-6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	434.1 [M+1] ⁺	D
108		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	369.3 [M+1] ⁺	A
109		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.1 [M+1] ⁺	D
110		8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(3aS,2R)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン	378.2 [M+1] ⁺	N/A
111		8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2R,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン	378.2 [M+1] ⁺	N/A
112		8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aR)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジン-4-オン	378.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
113		8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(2S,3aS)-2-メトキシ-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジジン-4-オン	378.2 [M+1] ⁺	C
114		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	358.4 [M+1] ⁺	A
115		(S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	370.3 [M+1] ⁺	A
116		(R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	370.3 [M+1] ⁺	B
117		6-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	421.1 [M+1] ⁺	D
118		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,11,4a-トリヒドロピペラジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジジン-5-オン	377.4 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
119		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	350.5 [M+1] ⁺	D
120		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロピペリジノ[1,2-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	362.1 [M+1] ⁺	D
121		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
122		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.2 [M+1] ⁺	C
123		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	399.2 [M+1] ⁺	A
124		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェネチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	390.2 [M+1] ⁺	C

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
125		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	370.3 [M+1] ⁺	B
126		4-(シクロヘキシルメチル)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	382.3 [M+1] ⁺	D
127		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.2 [M+1] ⁺	D
128		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.2 [M+1] ⁺	D
129		(R)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	356.2 [M+1] ⁺	B
130		(S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	356.1 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
131		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-フェニル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	362.1 [M+1] ⁺	D
132		(S)-6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.3 [M+1] ⁺	D
133		9-[6-(1-ヒドロキシ-イソプロピル)-3-ピリジル]-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジン-5-オン	342.0 [M+1] ⁺	B
134		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	C
135		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	344.1 [M+1] ⁺	A
136		6-(2-アミノ-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	454.4 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

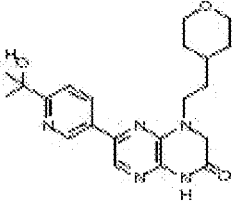
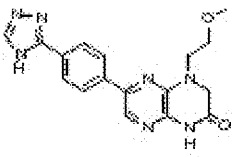
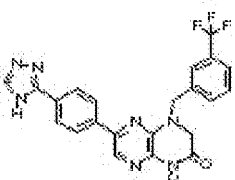
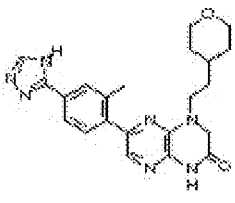
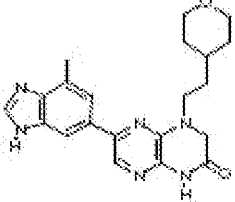
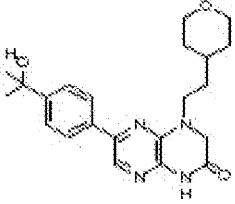
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
137		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	444.4 [M+1] ⁺	D
138		9-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6,11,4a-トリヒドロモルホリノ[4,3-e]ピラジノ[2,3-b]ピラジニン-5-オン	364 [M+1] ⁺	D
139		6-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	422.2 [M+1] ⁺	D
140		8-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-5,10,3a-トリヒドロピラジノ[2,3-b]ピロリジノ[1,2-e]ピラジニン-4-オン	348.3 [M+1] ⁺	D
141		6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	322.2 [M+1] ⁺	C
142		6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	392.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

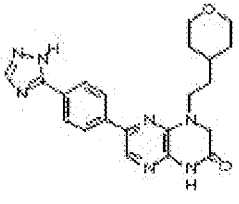
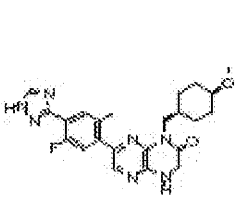
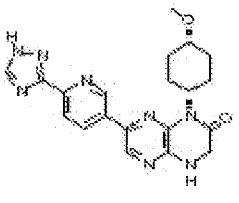
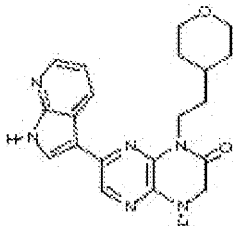
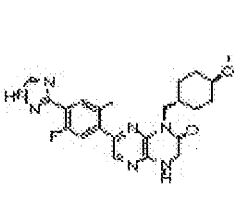
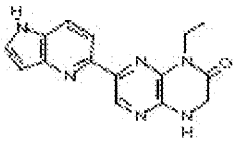
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性 レベル
143		6-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-(2-エチル)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
144		6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	352.2 [M+1] ⁺	D
145		6-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	420.3 [M+1] ⁺	D
146		6-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-4-(2-エチル)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	420.3 [M+1] ⁺	D
147		6-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(2-エチル)-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	393.3 [M+1] ⁺	B
148		6-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	397.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

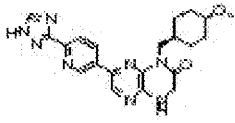
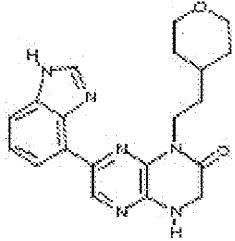
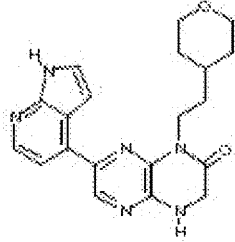
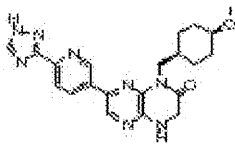
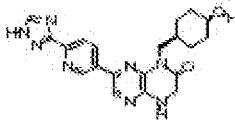
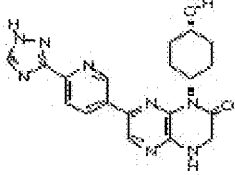
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
149		6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	406.2 [M+1] ⁺	D
150		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	452.3 [M+1] ⁺	D
151		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
152		7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	379.1 [M+1] ⁺	D
153		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	452.3 [M+1] ⁺	D
154		1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	295.1 [M+1] ⁺	A

10

20

30

40

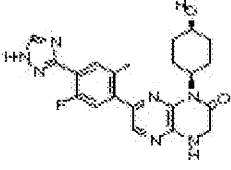
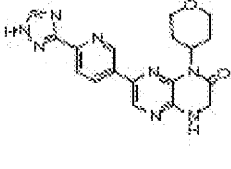
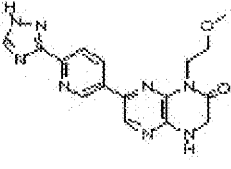
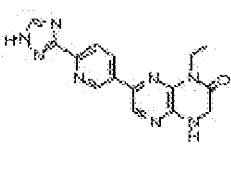
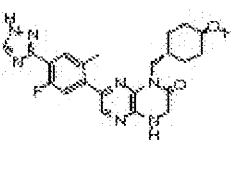
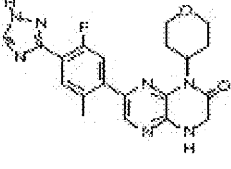
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
155		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.4 [M+1] ⁺	D
156		7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	B
157		7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	D
158		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.3 [M+1] ⁺	D
159		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.2 [M+1] ⁺	D
160		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	393.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

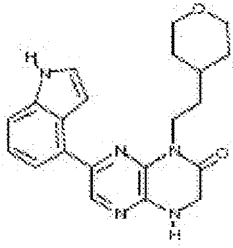
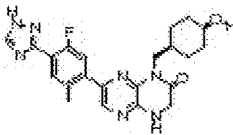
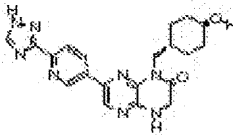
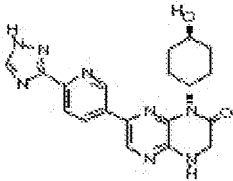
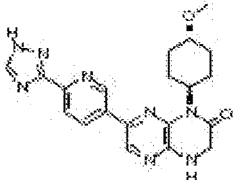
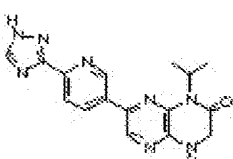
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
161		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	424.2 [M+1] ⁺	D
162		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	D
163		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	353.2 [M+1] ⁺	D
164		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	323.2 [M+1] ⁺	D
165		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.1 [M+1] ⁺	D
166		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	410.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

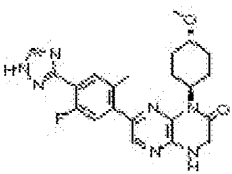
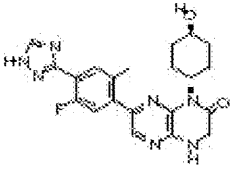
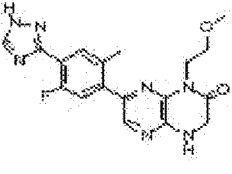
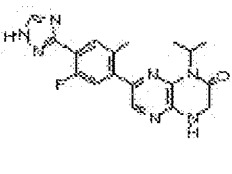
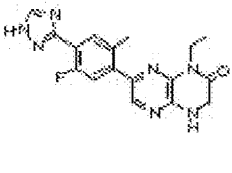
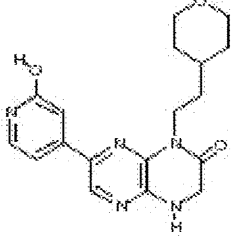
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
167		7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.2 [M+1] ⁺	C
168		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.2 [M+1] ⁺	D
169		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.1 [M+1] ⁺	D
170		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	393.2 [M+1] ⁺	D
171		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
172		7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	337.1 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
173		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	438.3 [M+1] ⁺	D
174		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	424.3 [M+1] ⁺	D
175		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	368.2 [M+1] ⁺	D
176		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	323.2 [M+1] ⁺	D
177		1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	354.2 [M+1] ⁺	D
178		7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジジン-2(1H)-オン	356.1 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

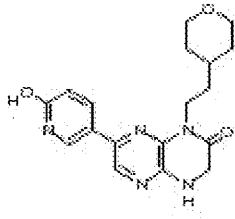
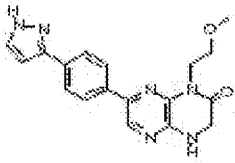
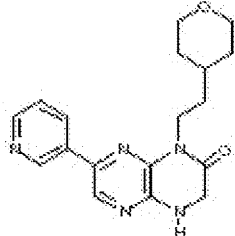
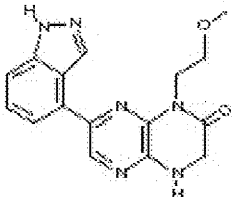
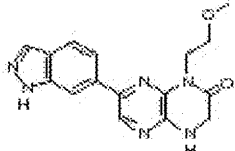
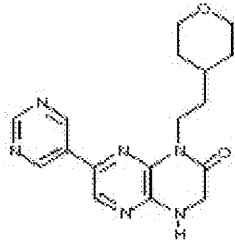
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
179		1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	351.4 [M+1] ⁺	D
180		5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド	327.4 [M+1] ⁺	D
181		7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	D
182		7-(2-アミノイミダジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	355.1 [M+1] ⁺	C
183		7-(2-アミノイミダジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	355.2 [M+1] ⁺	B
184		7-(6-(メチルアミノ)イミダジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	369.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

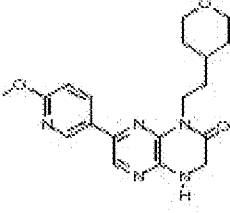
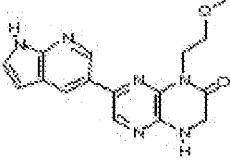
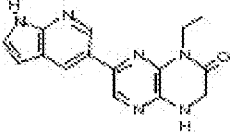
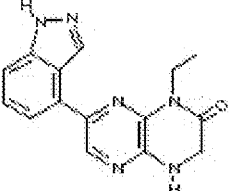
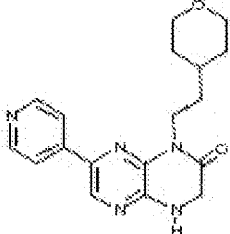
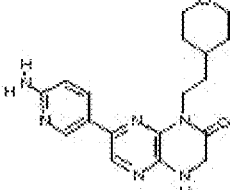
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
185		7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	356.2 [M+1] ⁺	A
186		7-(4-(1H-イミダゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	351.3 [M+1] ⁺	D
187		7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	340.1 [M+1] ⁺	B
188		7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	325.0 [M+1] ⁺	A
189		7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	324.7 [M+1] ⁺	A
190		7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	341.2 [M+1] ⁺	A

10

20

30

40

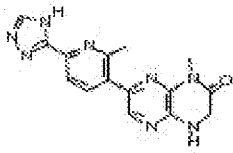
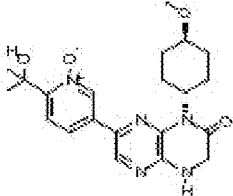
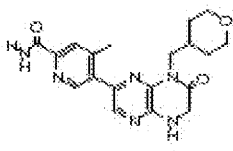
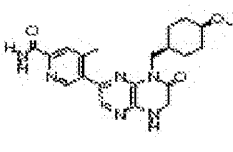
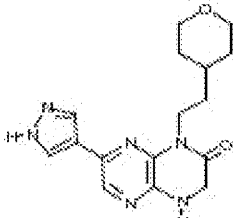
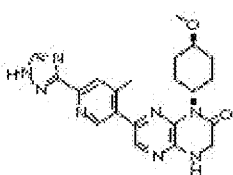
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
191		7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	370.2 [M+1] ⁺	B
192		1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	325.0 [M+1] ⁺	D
193		1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	295.2 [M+1] ⁺	C
194		1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	295.2 [M+1] ⁺	A
195		7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	340.2 [M+1] ⁺	A
196		7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	355.1 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

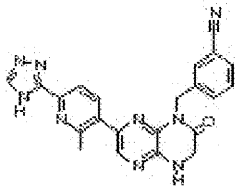

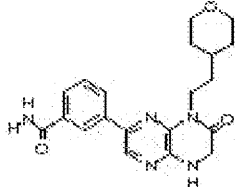
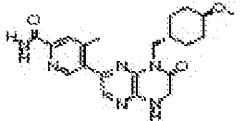
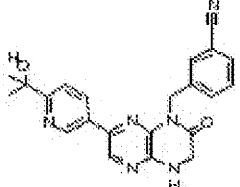
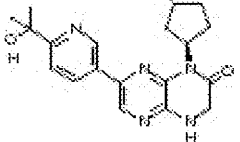
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
197		1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル)ピリジン-3- イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b] ピラジン-2(1H)-オン	323.3 [M+1] ⁺	D
198		2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)- 5-(8-(トランス-4-メトキシシクロ ヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8- テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラ ジン-2-イル)ピリジン1-オキシド	414.2 [M+1] ⁺	A
199		4-メチル-5-(7-オキソ-8- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ ピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル) ピコリンアミド	383.4 [M+1] ⁺	A
200		5-(8-((シス-4-メトキシシクロ ヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8- テトラヒドロピラジノ[2,3-b] ピラジン-2-イル)-4- メチルピコリンアミド	411.5 [M+1] ⁺	A
201		7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	329.4 [M+1] ⁺	A
202		1-(トランス-4-メトキシシクロ ヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4- トリアゾール-3-イル)ピリジン-3- イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b] ピラジン-2(1H)-オン	421.5 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性 レベル
203		3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル)ピリジン-3- イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ ピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)- イル)メチル)ベンゾニトリアル	424.0 [M+1] ⁺	D
204		1-((トランス-4-メトキシシクロ ヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6- (1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ ピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	435.5 [M+1] ⁺	D
205		3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8- テトラヒドロピラジノ[2,3-b] ピラジン-2-イル)ベンズアミド	382.1 [M+1] ⁺	A
206		5-(8-((トランス-4-メトキシシクロ ヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8- テトラヒドロピラジノ[2,3-b] ピラジン-2-イル)-4- メチルピコリンアミド	411.5 [M+1] ⁺	A
207		3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4- ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン- 1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリアル	401.2 [M+1] ⁺	D
208		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2- イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3- メトキシシクロペンチル)-3,4- ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン- 2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

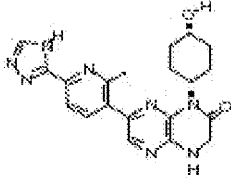
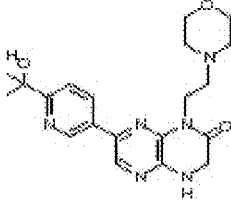
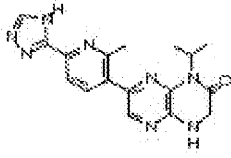
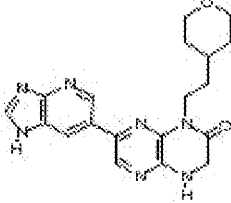
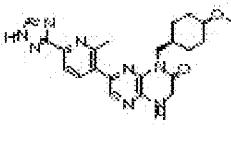
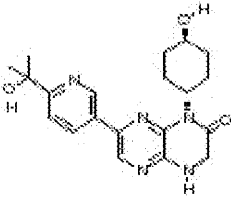
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
209		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.1[M+1] ⁺	D
210		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.1[M+1] ⁺	D
211		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.1[M+1] ⁺	D
212		7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	379.2[M+1] ⁺	D
213		7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	422.2[M+1] ⁺	D
214		1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3[M+1] ⁺	D

10

20

30

40

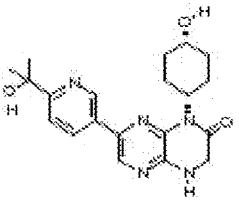
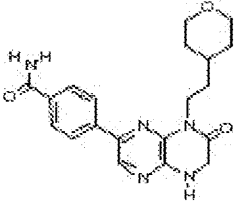
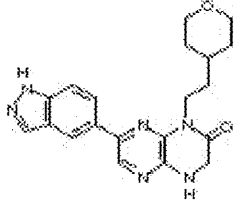
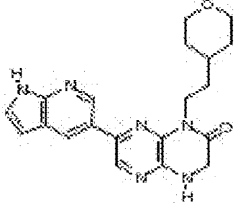
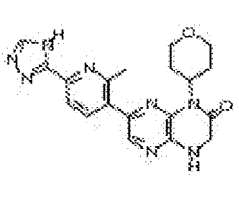
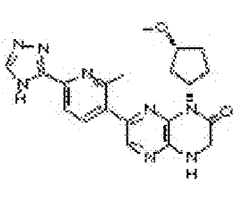
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
215		1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
216		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	399.2 [M+1] ⁺	D
217		1-イソプロピル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	351.5 [M+1] ⁺	D
218		7-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	380.2 [M+1] ⁺	A
219		1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	435.5 [M+1] ⁺	D
220		1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

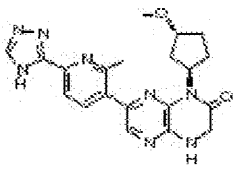
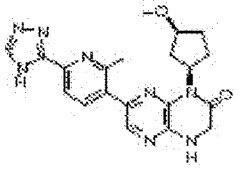
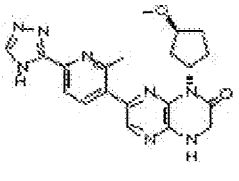
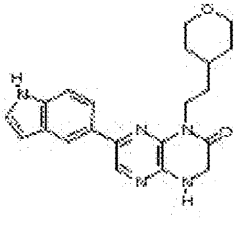
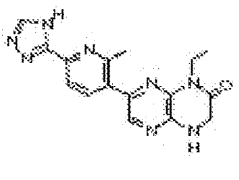
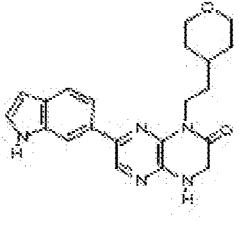
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
221		1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	384.2 [M+1] ⁺	D
222		4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)ベンズアミド	382.3 [M+1] ⁺	D
223		7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	B
224		7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	379.2 [M+1] ⁺	D
225		7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	393.2 [M+1] ⁺	D
226		1-((1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	407.5 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
227		1-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.5 [M+1] ⁺	D
228		1-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.5 [M+1] ⁺	D
229		1-((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.5 [M+1] ⁺	D
230		7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.2 [M+1] ⁺	D
231		1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	337.6 [M+1] ⁺	D
232		7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	378.2 [M+1] ⁺	C

10

20

30

40

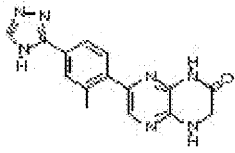
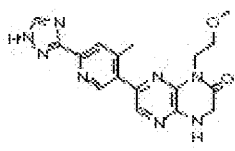
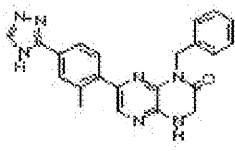
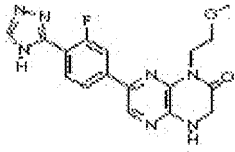
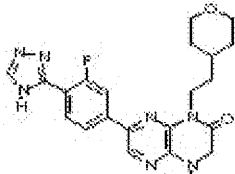
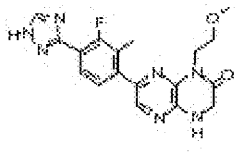
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性 レベル
233		7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	397.2 [M+1] ⁺	D
234		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	370.2 [M+1] ⁺	B
235		1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	435.4 [M+1] ⁺	D
236		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	412.3 [M+1] ⁺	D
237		1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	368.3 [M+1] ⁺	D
238		7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	395.2 [M+1] ⁺	B

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
239		7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	308.3 [M+1] ⁺	D
240		1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	367.4 [M+1] ⁺	D
241		1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
242		7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	370.3 [M+1] ⁺	D
243		7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	424.2 [M+1] ⁺	D
244		7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジニン-2(1H)-オン	384.5 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
245		1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.2 [M+1] ⁺	D
246		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.3 [M+1] ⁺	D
247		7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.3 [M+1] ⁺	D
248		7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	438.6 [M+1] ⁺	D
249		1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	367.2 [M+1] ⁺	D
250		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

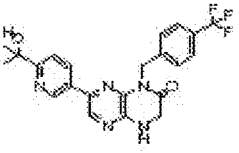
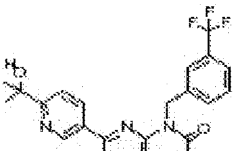
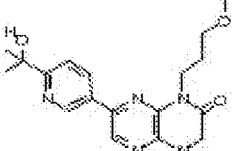
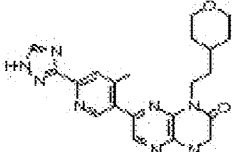
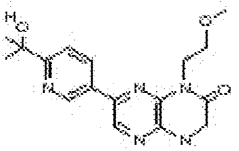
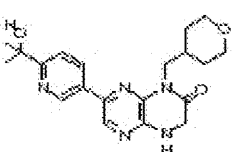
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
251		1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	368.3 [M+1] ⁺	B
252		7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	343.2 [M+1] ⁺	A
253		(S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
254		(R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	D
255		7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	407.3 [M+1] ⁺	D
256		7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	397.2 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

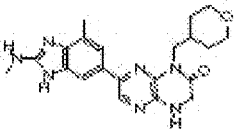
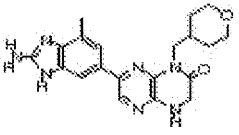
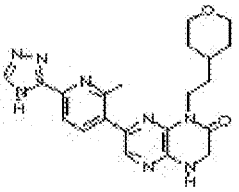
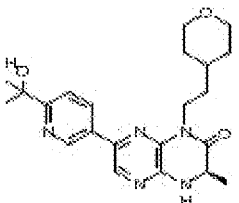
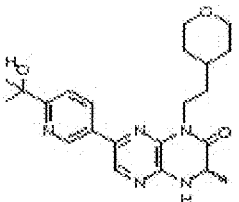
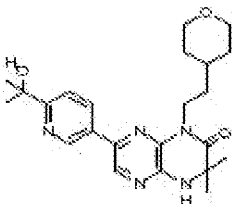
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
257		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	444.3 [M+1] ⁺	D
258		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	444.2 [M+1] ⁺	D
259		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	358.2 [M+1] ⁺	D
260		7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.4 [M+1] ⁺	D
261		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	344.3 [M+1] ⁺	A
262		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	384.3 [M+1] ⁺	A

10

20

30

40

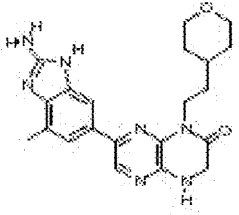
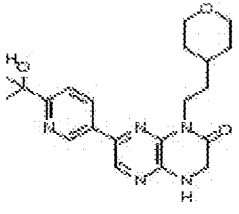
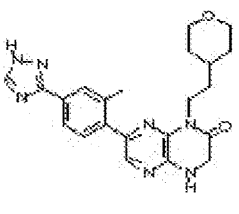
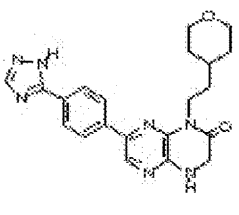
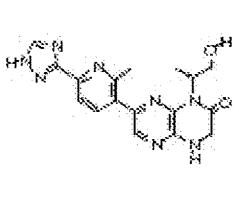
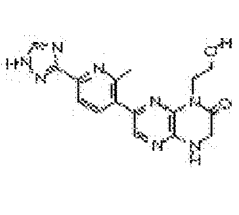
化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
263		7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	408.3 [M+1] ⁺	D
264		7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	394.2 [M+1] ⁺	D
265		7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	421.1 [M+1] ⁺	D
266		(R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.5 [M+1] ⁺	B
267		(S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	412.5 [M+1] ⁺	B
268		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	426.5 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

化合物番号	化合物構造	化合物名	MS (ESI) m/z	活性レベル
269		7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	408.5 [M+1] ⁺	D
270		7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	398.4 [M+1] ⁺	D
271		7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	420.4 [M+1] ⁺	D
272		7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	406.0 [M+1] ⁺	D
273		1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	N/A	D
274		1-(2-ヒドロキシアシル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン	353.3 [M+1] ⁺	D

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

本明細書中に開示される実施態様は、開示の実施態様のいくつかの態様の事例と意図される実施例に開示された特定の実施態様によって、範囲を限定されるものでなく、機能的

50

に等価であるいかなる実施態様も本開示に包含される。実際、本明細書中に開示される実施態様の様々な変更が、本明細書中に示され、かつ記載されたものに加え、当業者には明らかとなるであろうが、添付の請求項の範囲内にあることを意図する。

【0320】

多数の参考文献が収載されており、これらの開示は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている。

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月9日(2016.9.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

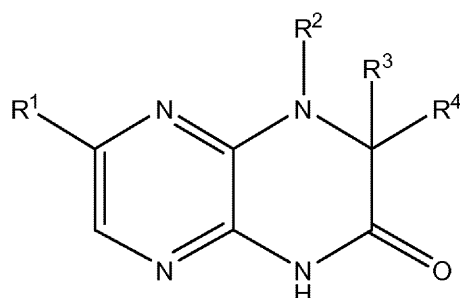
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩、包接体、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、若しくはプロドラッグ：

【化1】



(I)

式中：R¹は、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキルであり；

R²は、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであり；

R³及びR⁴は、それぞれ独立に、H、置換若しくは非置換C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換アラルキル、置換若しくは非置換シクロアルキルアルキルであるか、又はR³及びR⁴は、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

又はR²、並びにR³及びR⁴の1つは、それらが結合される原子とともに、置換若しくは非置換ヘテロシクリルを形成し；

但し、該化合物が、6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は(R)-6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-3-(シクロヘキシルメチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンではないことを条件とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
C 0 7 D 498/14 (2006.01)	C 0 7 D 498/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ロイ エル . ハルリス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 9 サン ディエゴ アプト . エー チャルセド
 ニ スト . 1 0 7 5
- (72)発明者 ブランデン ルエエ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 2 4 エンクイニタス エドゲファイエルド レーン
 1 7 3 9
- (72)発明者 デボラフ モルテンセン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 1 7 サン ディエゴ ルオドイ クオウルト 4 3
 2 0
- (72)発明者 ガルリクク パクカルド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サン ディエゴ # 6 ビスイオン ドライブ
 4 4 8 5
- (72)発明者 パトリクク パバ

- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 0 8 クアルルスバド フオレクアストルエ クト.
5 3 2 0
- (72)発明者 ソブヒエ ペルリン ニンコビク
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 3 7 ラ ジョルラ ノトトイイングハム プルアセ
8 9 0 2
- (72)発明者 ジェエンニフエル リググス
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 0 7 カルドイフワレス ドライブ 2 1 3 6
- (72)発明者 サビタ サンカル
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 1 サン ディエゴ ルエガクイ ロード 1 2 7
1 0
- (72)発明者 ジョフン サピエンザ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 9 1 3 チュルア ビスタ リドゲ ロクク クト.
1 6 5 4
- (72)発明者 グラジエルラ シュエブルイン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サン ディエゴ ビドウエルル クオウルト
1 3 5 0 8
- (72)発明者 リダ テフラニ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 1 サン ディエゴ カミニト ガルシア 1 1 4
7 1
- (72)発明者 ウエイミング クウ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サン ディエゴ クアミノ フウエルタ 7 9
3 4
- (72)発明者 ジングジング ズハオ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サン ディエゴ ブルイン グルエン ウアイ
8 3 2 3
- (72)発明者 ジェアソン パルネス
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ ベレダ ソル デル ドイオ
ス 1 0 8 3 9
- (72)発明者 ルオウイ マダカムトイル
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サン ディエゴ パノラミク ルン. 5 4 6
6
- (72)発明者 キムベルルイ フウルトズ
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ カベ ジェウエルス トライ
ル 5 7 6 7
- (72)発明者 ラマ ケイ. ナルルア
- アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ グレアト メアドウ ドライ
ブ 5 1 5 7

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 BB08 CC08 DD02 DD10 EE04 EE05 FF05
FF10 GG03 HH04
4C065 AA03 BB10 CC06 DD04 EE03 HH01 JJ01 KK02 LL04 PP03
PP09
4C072 AA01 BB03 CC04 CC11 EE07 FF08 GG07 HH07 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52
MA55 MA56 MA63 NA14 ZA02 ZA06 ZA16 ZA22 ZA34 ZA36
ZA40 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC35

【外国語明細書】
2017014256000001.pdf