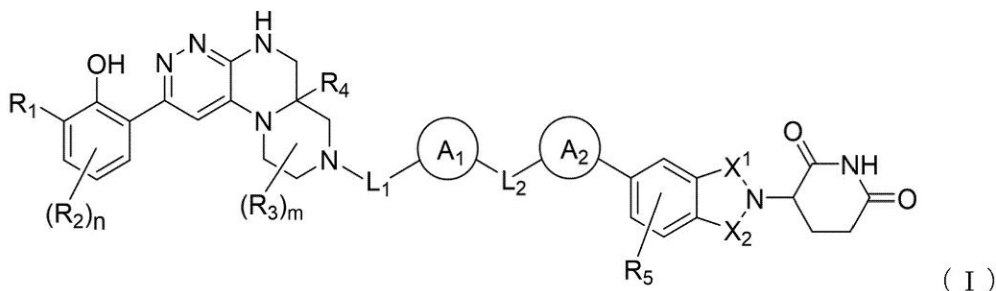


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、

R_1 が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、又はハロアルキルであり、

各 R_2 が、独立して、H、D、又は F であり、

各 R_3 が、独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、

n が、1、2、又は 3 であり、

m が、1、2、3、4、5、又は 6 であり、

20

R_4 が、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり、

R_5 が、H、D、又は F であり、

L_1 が、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO であり、

L_2 が、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO であり、

環 A_1 が、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、

環 A_2 が、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、

X_1 が、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_2 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_2 = CO$ の場合) であり、

X_2 が、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_1 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_1 = CO$ の場合) である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2】

R_1 がハロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が F である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

n が 1 である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 2 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 6】

n が 3 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

各 R_2 が F である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R_2 が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

m が 1 である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

50

- m が 2 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 1】
- m が 3 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 2】
- m が 4 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 3】
- m が 5 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 4】
- m が 6 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 5】 10
- 各 R₃ が H である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 6】
- R₄ が H である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 7】
- R₄ が D である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 8】
- R₄ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 1 9】
- R₄ がメチルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 0】 20
- R₅ が H である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 1】
- L₁ が CO である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 2】
- L₁ が C (R₃)₂ である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 3】
- L₁ がメチレン基である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 4】
- L₂ が CO である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 5】 30
- L₂ が C (R₃)₂ である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 6】
- L₂ がメチレン基である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 7】
- 環 A₁ が 3 ~ 7 員シクロアルキル基である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 2 8】
- 環 A₁ がシクロヘキシル基である、請求項 2 7 に記載の化合物。
- 【請求項 2 9】
- 環 A₁ が、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基である、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に 40
記載の化合物。
- 【請求項 3 0】
- 環 A₁ が、ピペラジン基、モルホリン基、ピペリジン基、ピロリジン基、アゼチジン基、又はアザビシクロ - ヘキサン基である、請求項 2 9 に記載の化合物。
- 【請求項 3 1】
- 環 A₁ がピペラジン基である、請求項 2 9 に記載の化合物。
- 【請求項 3 2】
- 環 A₂ が 3 ~ 7 員シクロアルキル基である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 3 3】 50

環 A_2 がシクロヘキシル基である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

環 A_2 が 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

環 A_2 が、ピペラジン基、モルホリン基、ピペリジン基、ピロリジン基、アゼチジン基、又はアザビシクロ - ヘキサン基である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

環 A_2 がピペリジン基である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 37】

X_1 が CH_2 である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

X_1 が CO である、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

X_2 が CH_2 である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

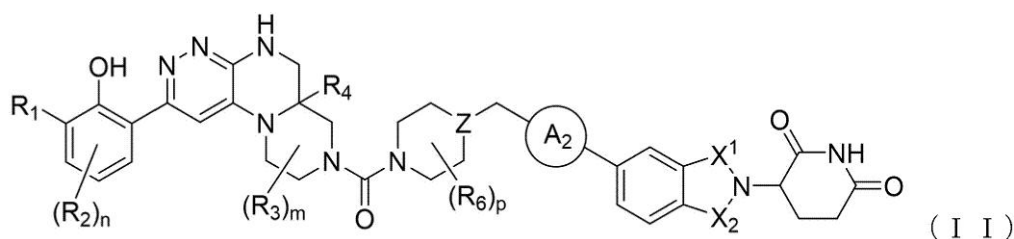
【請求項 40】

X_2 が CO である、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

式 II の化合物：

【化 2】



又はその薬学的に許容される塩であって、

各 R_6 が、独立して、 H 、 D 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又はハロアルキルであり、

p が、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり、

Z が、 N 又は CR_6 である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

Z が N である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

p が 1 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 44】

p が 2 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 45】

p が 3 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 46】

p が 4 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 47】

p が 5 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 48】

p が 6 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 49】

p が 7 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 50】

p が 8 である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

各 R_6 が H である、請求項 4 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

各 R_6 が C_{1-6} アルキルである、請求項 4 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

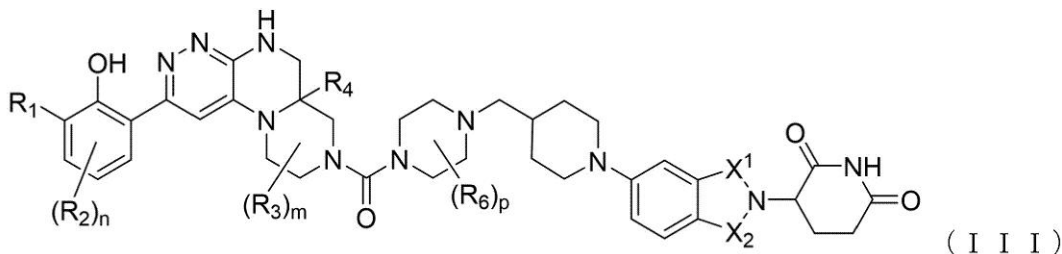
【請求項 5 3】

各 R_6 がメチルである、請求項 4 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

式 I I I の化合物：

【化 3】



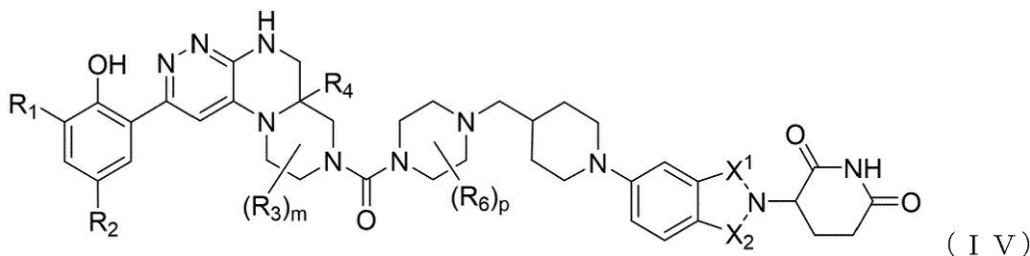
10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 4 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

式 I V の化合物：

【化 4】



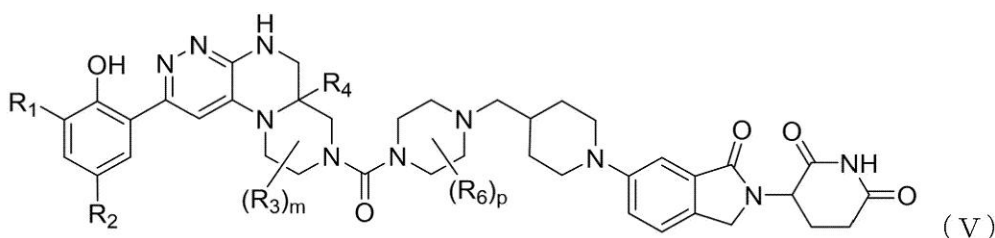
20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 4 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

式 V の化合物：

【化 5】



30

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 4 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

式 V I の化合物：

40

50

Oc1cc(F)cc(R2)c1-c1nc2c(ncn2C3CCN(C3)C(=O)N4CCN(CC4)CC5Cc6ccc7c(c6)c(=O)nc8c(=O)ccc8n7)c5

(V I)

10

20

30

40

50

キシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン

- 2 - イル) ピペリジン- 2 , 6 - ジオン、
(S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
キシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' ,
2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチル
ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
- 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

10

3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2
- ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン
ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

20

3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H -
ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) -
3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキソイソイン
ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

30

3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

40

3 - (6 - (3 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

50

3 - (6 - (3 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((6 a S , 9 S) - 2 - (3 , 5 - ジフ
ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサ
ヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 -
カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル
) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

60

3 - (6 - (4 - ((4 - ((6 a S , 9 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒド
ロキシフェニル) - 9 - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3
, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

70

3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
キシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3
, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

80

3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) -
6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 '
: 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピ
ペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2
- イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

90

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
キシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ペリダジン - 8 - カルボニル) - 3
, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

100

ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (3 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 - エチルピペラジン - 1
 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペ
 リジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
 メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインド 10
 リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メ
 チル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5
] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン
 - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)
 ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ((4 - (6 a - エチル
 - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキ
 サヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イ 20
 ル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
 ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ 30
 ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 - エチルピペラジン - 1
 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペ
 リジン - 2 , 6 - ジオン、
 5 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオ 40
 キソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、
 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - (((S) - 2 -
 (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキ
 サヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3
 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン
 - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - (((6 a S , 9
 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 5 , 6 , 6
 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 50

3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 10

3 - (6 - ((r a c - 3 R , 4 R) - 4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 20

3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 30

3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 40

3 - (6 - (4 - ((1 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (2 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オ 50

キソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (2 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((6 a S , 9 S) - 2 - (3 ,
 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0
 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
 ン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル
) モルホリノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 4 R) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフ
 ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H
 - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル
) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキソイソインド 10
 リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - ((S) - 3 - (((R) - 3 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジ
 ノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) ピロリ
 ジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イ
 ル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((S) - 3 - ((4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒド
 ロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 '
 , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) ピペリジン -
 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピ 20
 ペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジ
 ノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロ
 ヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピ
 ペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン -
 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピ 30
 ペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 s) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジ
 ノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロ
 ヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピ
 ペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 -
 ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイ 40
 ンドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒ
 ドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1
 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシ
 ル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジ
 ン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシ 50

- イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイ
 ンドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソ 10
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイ
 ンドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1
 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
 メチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 20
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソ
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。
 【請求項 59】
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3
 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 30
 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニ
 ル) - 3 , 3 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 -
 オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 S) - 4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメ
 チル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10
 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
 ン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン -
 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメ
 チル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 40
 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
 ン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン -
 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメ
 チル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10
 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
 ン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン -
 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) -
 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサ 50

(3S) - 3 - (6 - (4 - ((2S, 5R) - 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

10

10

10

20

20

30

30

40

40

50

10

20

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((2 R , 4 r , 6 S) - 1 - (2 - (3 - フルオロ -
2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10

0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダ
 ジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン
 - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((2 R , 4 r , 6 S) - 1 - (2 - (3 - フルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1
 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダ
 ジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン
 - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル
) - 6 a - (トリフルオロ - メチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 10
 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル
) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オ
 キソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル
) - 6 a - (トリフルオロ - メチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5
 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル
) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オ
 キソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((1 s , 4 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ 20
 - 5 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボ
 ニル) - 4 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
 ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサ
 ヒドロ - 5 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 -
 カルボニル) - 4 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オ
 キソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒ 30
 ドロ - 5 H - ピラジノ [1' , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カ
 ルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1
 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)
 - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1' ,
 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピ
 ペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2
 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒド
 ロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1' 40
 , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロ
 ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン -
 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒド
 ロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1'
 , 2' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロ
 ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン -
 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ 50

[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フル
オロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
ン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
ェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フル
オロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
ン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - フルオロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒド
ロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - 10
ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピ
ペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2
- イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フル
オロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
ン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ 20
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フル
オロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
ン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒド
ロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' ,
, 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) シクロヘキシル
) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン
- 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 S) - 4 - (((S) - 2 - (3 - フルオロ
- 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラ 30
ジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シク
ロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)
ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 r) - 4 - (((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒ
ドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H
- ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル
) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 -
イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 r) - 4 - (((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒ
ドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H 40
- ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル
) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 -
イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 r) - 4 - (((R) - 2 - (3 - フルオロ
- 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒド
ロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル
) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
ン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 r) - 4 - (((R) - 2 - (3 - フルオロ
- 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒド 50

ロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((2 R , 4 R , 6 S) - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 10

(S) - 3 - (6 - (4 - (((2 R , 4 R , 6 S) - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((1 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 20

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((1 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((1 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 30

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 60】

薬学的に許容される塩の形態である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 62】

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、請求項 1 ~ 60 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 61 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。 40

【請求項 63】

前記がんが S M A R C A 4 欠失がんである、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記がんが、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、肝細胞がん及び腎細胞がん、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺及び胃のがん；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉 50

腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫：、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；大腸がん、乳がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、肺がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、星状細胞腫、食道がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がん、結腸がん、黒色腫；がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、及び奇形がん腫である、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記がんが、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T - L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 前駆細胞 A L L、B 前駆細胞リンパ腫、大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性 C M L である、請求項 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 6】

前記肺がんが S M A R C A 4 欠損非小細胞肺がんである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

S M A R C A 4 タンパク質を分解する方法であって、前記 S M A R C A 4 タンパク質を、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 6 1 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に組み込まれる 2 0 2 2 年 5 月 1 0 日に出願された米国仮出願第 6 3 / 3 4 0 , 1 8 5 号の優先権を主張する。

【0 0 0 2】

本明細書は、標的タンパク質結合部分及び E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分を含む二官能性化合物、並びに関連する使用方法を提供する。二官能性化合物は、特に、スイッチ / スクロース非発酵性 (S W I / S N F) 関連、マトリックス関連、クロマチン、サブファミリー A、メンバー 2 のアクチン依存性調節因子 (S M A R C A 2) (すなわち、B R A H M A 又は B R M) に関して、標的化したユビキチン化のモジュレーターとして有用であり、これらは、本開示による二官能性化合物によって分解及び / 又は他の方法で阻害される。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

ヒトスイッチ / スクロース非発酵性 (S W I / S N F) 複合体は、A T P 依存性クロマチン再構築体である。これらの大きな複合体は、D N A アクセス可能性を調節することによって、転写、D N A 修復、及び複製などの必須の細胞プロセスにおいて重要な役割を果たす。

【0 0 0 4】

2 0 までの標準的な S W I / S N F サブユニットをコードする遺伝子における変異は、全てのヒトがんのほぼ 2 0 % において観察され、最も高い変異頻度は、ラブドイド腫瘍、女性のがん (卵巣、子宮、子宮頸部、及び子宮内膜を含む)、肺腺がん、胃腺がん、黒色腫、食道及び腎明細胞がんにおいて観察される。

40

【0 0 0 5】

S M A R C A 2 (B R M) 及び S M A R C A 4 (B R G 1) は、触媒 A T P アーゼドメインを含むサブユニットであり、それらは、ヒストン - D N A 接触の攪乱における S W I / S N F の機能に必須であり、それによって、遺伝子活性化及び抑制を容易にする転写因子及び同族 D N A エLEMENT へのアクセスポイントを提供する。

【0 0 0 6】

S M A R C A 2 及び S M A R C A 4 は、高度の相同性 (最大 7 5 %) を共有する。S M

50

SMARCA4は、原発性腫瘍において、特に肺がん（12%）、黒色腫、肝臓がん、及び膵臓がんにおいて頻繁に変異する（すなわち、欠失又は不活性化される）。SMARCA2は、SMARCA4変異（欠失）がん細胞株における上位の必須遺伝子のうちの1つである。これは、SMARCA4欠失がん細胞が、細胞増殖、生存及び成長などの細胞機能のためのそれらのクロマチンリモデリング活性について、SMARCA2 ATPアーゼ活性に排他的に依存するためである。このため、SMARCA2を標的とすることは、SMARCA4関連又は欠損がん（遺伝的合成致死性）における有望な治療アプローチであり得る。

【0007】

以前の研究により、RNAiなどの遺伝子発現操作を使用した強い合成致死性が示されている。SMARCA4変異がん細胞におけるSMARCA2遺伝子発現の下方調節により、がん細胞増殖の抑制が生じる。しかしながら、SMARCA2/4プロモドメイン阻害剤（例えば、PFI-3）は、細胞増殖阻害に対して全く又はほとんど効果を示さない[Vangamudi et al. Cancer Res 2015]。遺伝子発現下方調節と小分子ベースのアプローチとの間のこの表現型の不一致により、本発明者らは、SMARCA4欠損がんにおけるタンパク質分解二重特異性分子の調査に至った。

【0008】

SMARCA2はまた、t(4;14)染色体転座を発現する多発性骨髄腫において役割を果たすことが報告されている[Chooi et al. Cancer Res abstract 2018]。SMARCA2は、NSD2と相互作用し、PRL3及びCCND1などの遺伝子発現を調節する。shRNAによるSMARCA2遺伝子発現下方調節は、細胞周期S期を低下させ、t(4;14)MM細胞の細胞増殖を抑制する。

【0009】

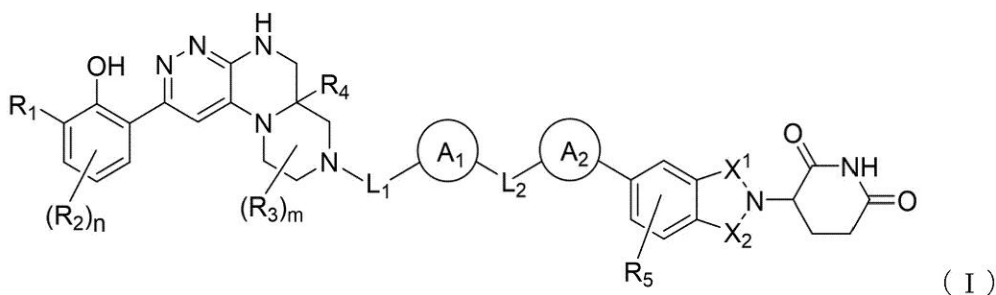
SMARCA2及び/又はSMARCA4を阻害する治療用化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【0010】

本開示は、式(I)の化合物：

【化1】



又はその薬学的に許容される塩であって、

R₁が、ハロ、C₁-6アルキル、又はハロアルキルであり、

各R₂が、独立して、H、D、又はFであり、

各R₃が、独立して、H、D、C₁-6アルキル、ハロアルキル、又はC₃-6シクロアルキルであり、

nが、1、2、又は3であり、

mが、1、2、3、4、5、又は6であり、

R₄が、H、D、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルであり、

R₅が、H、D、又はFであり、

L₁が、結合、C(R₃)₂、又はCOであり、

L₂が、結合、C(R₃)₂、又はCOであり、

環A₁が、3~7員シクロアルキル基、4~7員ヘテロシクロアルキル基、アリール基

、又はヘテロアリール基であり、

環 A_2 が、3～7員シクロアルキル基、4～7員ヘテロシクロアルキル基、アリール基

、又はヘテロアリール基であり、

X_1 が、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_2 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_2 = CO$ の場合) であり、

X_2 が、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_1 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_1 = CO$ の場合) である、化合物又はその薬学的に許容される塩、を対象とする。

【0011】

式 I の化合物の立体異性体、並びにその薬学的な塩及び立体異性体も、本明細書において企図され、記載され、包含される。式 I の化合物を使用する方法、及び式 I の化合物を含む医薬組成物が記載される。 10

【発明を実施するための形態】

【0012】

別様に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものでしかなく、本開示を限定することを意図するものではない。

【0013】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、(その範囲内に入る各炭素原子数が提供される場合の炭素原子数を含む基の場合など) 文脈によって明確に示されない限り、下限の単位の 10 分の 1 までの各介在値、及びその記載された範囲内の任意の他の記載又は介在値が本開示に含まれることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれてもよく、記載された範囲内の任意の具体的に除外される限界を条件として、本開示内に包含される。規定の範囲が上限又は下限の一方又は両方を含む場合、これらの含まれる上限又は下限のいずれか又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。 20

【0014】

以下の用語は、本開示を説明するために使用される。用語が本明細書で具体的に定義されていない場合、その用語は、本開示を説明する際のその使用に、文脈においてその用語を適用する当業者によって当技術分野で認識された意味を与えられる。 30

【0015】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、文脈により明らかに別様に示されない限り、冠詞の文法的対象の1つ又は2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を指すために本明細書で使用される。例として、「要素(an element)」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0016】

「同時投与」及び「同時投与する」又は「併用療法」という用語は、治療剤がある程度、好ましくは有効量で同時に患者に存在する限り、同時投与(2つ以上の治療剤を同時に投与すること)と時間変動投与(追加の治療剤の投与とは異なる時間に1つ以上の治療剤を投与すること)との両方を指す。ある特定の好ましい態様では、本明細書に記載される本発明の化合物のうちの1つ以上は、特に抗がん剤を含む少なくとも1つの追加の生物活性剤と組み合わせて同時投与される。特に好ましい態様では、化合物の同時投与は、抗がん活性を含む相乗的活性及び/又は治療をもたらす。 40

【0017】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、別様に指示されない限り、本明細書に開示される任意の特定の化学化合物を指し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、及び適用可能な場合、その光学異性体(エナンチオマー、鏡像異性体)及び他の立体異性体(ジアステレオマー)を含む立体異性体、並びに適用可能な場合、そのプロドラッグ及び/又は重水素化形態を含む薬学的に許容される塩及び誘導体を文脈において含む。企図される重水素化小分子は、薬物分子に含まれる水素原子のうちの1個以上が重水素によ 50

って置き換えられているものである。

【 0 0 1 8 】

文脈におけるその使用の範囲内で、化合物という用語は、概して単一の化合物を指すが、立体異性体、位置異性体及び／又は光学異性体（ラセミ混合物を含む）、並びに開示された化合物の特定の鏡像異性体又は鏡像異性的に富化された混合物などの他の化合物も含み得る。この用語はまた、活性部位への化合物の投与及び送達を容易にするように修飾された化合物のプロドラッグ形態を指す。本発明の化合物を説明する際に、とりわけ、それに関連する多数の置換基及び変数が説明されていることに留意されたい。本明細書で説明される分子は、以下に概して説明されるような安定な化合物であることが、当業者によって理解される。

10

【 0 0 1 9 】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチンの転移を促進し、分解のために基質タンパク質を標的とするタンパク質のファミリーを指す。例えば、E3ユビキチンリガーゼタンパク質は、単独で又はE2ユビキチン結合酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こし、その後、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的とする。このため、E3ユビキチンリガーゼ単独又はE2ユビキチン結合酵素との複合体は、標的タンパク質へのユビキチンの転移に関与する。概して、ユビキチンリガーゼは、第2のユビキチンが第1のユビキチンに付着し、第3のユビキチンが第2のユビキチンに付着し、以下同様である、ポリユビキチン化に関与する。ポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解のためにタンパク質をマークする。しかしながら、ユビキチンリガーゼによって単一のユビキチンのみが基質分子に付加されるモノユビキチン化に限定されるいくつかのユビキチン化事象が存在する。モノユビキチン化タンパク質は、分解のためにプロテアソームに標的化されないが、代わりに、例えば、ユビキチンに結合することができるドメインを有する他のタンパク質に結合することを介して、それらの細胞位置又は機能が変更され得る。問題を更に複雑にするのは、ユビキチン上の異なるリジンがE3によって標的とされて鎖を作製し得ることである。最も一般的なリジンは、ユビキチン鎖上のLys48である。これは、プロテアソームによって認識されるポリユビキチンを作製するために使用されるリジンである。

20

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される場合、「セレブロン（CRBN）E3ユビキチンリガーゼ」は、カリンRING E3ユビキチンリガーゼ複合体の基質認識サブユニットを指す。CRBNは、標的タンパクのユビキチン化及びその後のプロテアソーム分解を誘導するために、二官能性タンパク加水分解標的キメラ（PROTAC）によって動員される最も一般的なE3リガーゼのうちの1つである（Maniaci C. et al., Bioorg Med Chem., 2019, 27(12): 2466 - 2479）。

30

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、別様に述べない限り、12個までの炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、炭素原子の数が指定される（すなわち、C₁-C₈は、1～8個の炭素を意味する）。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。アルキル基は、本明細書で提供されるように任意選択で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキル基はC₁-C₆アルキルであり、いくつかの実施形態では、これはC₁-C₄アルキルである。

40

【 0 0 2 2 】

C₁-C₆など、炭素原子の範囲が本明細書で使用される場合、全ての範囲、並びに炭素原子の個々の数が包含される。例えば、「C₁-C₃」には、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₃、C₁、C₂、及びC₃が含まれる。

50

【 0 0 2 3 】

本明細書で定義される置換基と組み合わせて使用される場合、「任意選択で置換される」という用語は、置換基の1つ以上の水素が、本明細書で提供される1つ以上の好適な官能基又は他の置換基で置き換えられていてもよいが、そうである必要はないことを意味する。例えば、置換基は、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ハロ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルコキシ)、 $N(C_{1-6}$ アルコキシ) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NHCOC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $CO(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、オキソ、6~12員アリアル、ベンジル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、又は他の5~12員ヘテロアリアル基のうちの1つ以上で任意選択で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、上記の任意選択の置換基の各々は、それ自体が1つ又は2つの基によって任意選択で置換されていてもよい。

10

【 0 0 2 4 】

「任意選択で置換されていてもよい $-CH_2-$ 」という用語は、「 $-CH_2-$ 」又は置換 $-CH_2-$ 」を指す。置換 $-CH_2-$ はまた、 $-CH$ (置換基)-又は $-C$ (置換基)(置換基)-と称される場合があり、各置換基は、独立して、本明細書中に記載される任意選択の置換基から選択される。

20

【 0 0 2 5 】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、3~12員環状アルキルを指し、架橋及びスピロ環(例えば、アダマンチン)を含む。シクロアルキル基は、完全飽和であっても部分不飽和であってもよい。「シクロアルキル」という用語はまた、多縮合環系(例えば、2、3又は4つの環を含む環系)を含み、単一のシクロアルキル環(上で定義されるような)は、複素環、炭素環、アリアル又はヘテロアリアルから選択される1つ以上の基と縮合して、多縮合環系を形成し得る。このような多縮合環系は、任意選択で、多縮合環の炭素環又は複素環部分上で1つ以上(例えば、1、2、3又は4つ)のオキソ基で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。多縮合環系の結合点(シクロアルキルについて上で定義した通り)は、シクロアルキル環の任意の位置にあり得ることも理解されたい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、インデニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、及びスピロ[3.4]オクタニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~7員シクロアルキルである。

30

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む $C_2 \sim C_{12}$ アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、任意選択で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。

40

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む $C_2 \sim C_{12}$ アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、任意選択で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【 0 0 2 8 】

50

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、及び「アルキルチオ」という用語は、それらの従来の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）、アミノ基（「アミノ」）又はチオ基を介して分子の残部に結合したアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、モノアルキルアミノ基を含み、アルキル部分は同じであっても異なってもよい。

【0029】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、それ自体又は別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

【0030】

「ヘテロアルキル」という用語は、1個以上の炭素原子がS、O、P、及びNから選択されるヘテロ原子によって置き換えられているアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル、二級及び三級アルキルアミン、アルキルアミド、アルキルスルフィドなどが挙げられる。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。本明細書で使用される場合、架橋基の文脈で使用される場合の直鎖への言及は、架橋基の2つの末端位置を連結する原子の直接鎖を指す。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、単環の全炭素芳香族環、又は環のうちの少なくとも1つが芳香族である多縮合全炭素環系を指す。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基は、6～12個の炭素原子を有する。アリールはフェニルラジカルを含む。アリールはまた、少なくとも1つの環が芳香族であり、他の環が芳香族である場合もない場合もある、約9～12個の炭素原子を有する多縮合環系（例えば、2、3、又は4つの環を含む環系）を含む。このような多縮合環系は、多縮合環系の任意の炭素環部分上で、1つ以上（例えば、1、2、又は3つ）のオキシ基で任意選択で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、及び架橋結合を介して互いに接続され得る。上で定義したような多縮合環系の結合点は、芳香環の任意の位置にあり得ることが理解されるべきである。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0032】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、環中に炭素以外の少なくとも1個の原子を有する単一の芳香環を指し、原子は、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される。「ヘテロアリール」はまた、少なくとも1つのこのような芳香環を有する多縮合環系を含み、この多縮合環系は、以下で更に説明される。このため、「ヘテロアリール」は、約1～6個の炭素原子、並びに酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される約1～4個のヘテロ原子の単一芳香族環を含む。硫黄及び窒素原子はまた、環が芳香族であるならば、酸化形態で存在してもよい。例示的なヘテロアリール環系としては、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、又はフリルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、多縮合環系（例えば、2、3、又は4つの環を含む環系）を含み、上で定義したヘテロアリール基は、ヘテロアリール（例えば、1, 8-ナフチリジニルなどのナフチリジニルを形成する）、複素環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニルなどの1, 2, 3, 4-テトラ-ヒドロナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリルを形成する）、及びアリール（例えば、インダゾリルを形成する）から選択される1つ以上の環と縮合して、多縮合環系を形成する。このため、ヘテロアリール（単一の芳香族環又は多縮合環系）は、ヘテロアリール環内に約1～20個の炭素原子及び約1～6個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール（単一芳香族環又は多縮合環系）は、ヘテロアリール環内に約5～12員又は約5～10員を有することもできる。多縮合環系は、任意選択で、縮合環の炭素環又は複素環部分上で1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）のオキシ基で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。多縮合環系の結合点（ヘテロアリール

30

40

50

について上で定義した通り)は、ヘテロアリール環の任意の位置にあり得ることも理解されたい。ヘテロアリール又はヘテロアリール多縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子(例えば、窒素)を含むヘテロアリール環の任意の好適な原子であり得ることも理解されたい。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、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、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、キナゾリニル - 4 (3H) - オン、トリアゾリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール、及び3b, 4, 4a, 5 - テトラヒドロ - 1H - シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む単一の芳香環を指す。例えば、この用語は、1個以上のヘテロ原子を含む5員及び6員の単環式芳香環を含む。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、フリル、チアゾール、ピリミジン、オキサゾール、及びチアジアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0033】

「ヘテロシクリル」又は「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、環中に炭素以外の少なくとも1個の原子を有する単一の飽和又は部分的に不飽和の環を指し、原子は、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される。この用語はまた、少なくとも1つのこのような飽和又は部分的に不飽和の環を有する多縮合環系を含み、この多縮合環系は、以下で更に説明される。このため、この用語は、環中に約1~6個の炭素原子及び酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される約1~3個のヘテロ原子を有する単一の飽和又は部分不飽和環(例えば、3、4、5、6、又は7員環)を含む。環は、1つ以上(例えば、1、2、又は3つ)のオキソ基で置換されていてもよく、硫黄及び窒素原子は、それらの酸化形態で存在していてもよい。例示的な複素環としては、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、及びピペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。「複素環」という用語はまた、多縮合環系(例えば、2、3、又は4つの環を含む環系)を含み、単一の複素環(上で定義した通り)は、複素環(例えば、1, 8 - デカヒドロナフチリジニルを形成する)、炭素環(例えば、デカヒドロキノリルを形成する)、及びアリールから選択される1つ以上の基と縮合されて、多縮合環系を形成し得る。このため、複素環(単一の飽和若しくは単一の部分不飽和環又は多縮合環系)は、複素環内に約2~20個の炭素原子及び1~6個のヘテロ原子を有する。このような多縮合環系は、任意選択で、多縮合環の炭素環又は複素環部分上で1つ以上(例えば、1、2、3、又は4つ)のオキソ基で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。したがって、複素環(単一の飽和若しくは単一の部分不飽和環、又は多縮合環系)は、複素環系内に約1~6個のヘテロ原子を含む約3~20個の原子を有する。多縮合環系の結合点(ヘテロシクリルについて上で定義した通り)は、ヘテロシクリル環の任意の位置であり得ることも理解されたい。複素環又は複素環多縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子(例えば、窒素)を含む複素環の任意の好適な原子であり得ることも理解されたい。一実施形態では、複素環という用語は、 C_{2-20} 複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、 C_2-7 複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、 C_{2-5} 複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、 C_{2-4} 複素環を含む。例示的な複素環としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2 - ジヒドロピリジニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、1, 4 - ベ

20

30

40

50

ンゾジオキサニル、スピロ[シクロプロパン - 1, 1' - イソインドリニル] - 3' - オン、イソインドリニル - 1 - オン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタニル、イミダゾリジン - 2 - オン、N - メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、1, 4 - ジオキサニル、チオモルホリン、チオモルホリン - S - オキシド、チオモルホリン - S, S - オキシド、ピラン、3 - ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、トロパン、2 - アザスピロ[3.3] - ヘプタン、(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(1s, 4s) - 2 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン、(1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン、及びピロリジン - 2 - オンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「複素環」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する単環式の飽和又は部分不飽和の3～8員環を指す。例えば、この用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する単環式の飽和又は部分的に不飽和の4、5、6、又は7員環を含む。複素環の非限定的な例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、オキシラン、モルホリン、及びチオモルホリンが挙げられる。本明細書で使用される場合、「9員又は10員ヘテロ二環」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する部分不飽和又は芳香族縮合二環式環系を指す。例えば、9員又は10員のヘテロ二環式という用語は、1個以上のヘテロ原子を含む5員又は6員の飽和、部分不飽和、又は芳香環に縮合したベンゾ環を有する二環式環系を含む。

10

【0034】

20

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、及びケイ素(Si)を含むことを意味する。窒素及び硫黄は、実現可能な場合、酸化形態であり得る。

【0035】

本明細書で使用される場合、「キラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせることができる分子を指す。

【0036】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物、例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体を指す。

30

【0037】

「患者」又は「対象」という用語は、本明細書を通して、本開示による組成物による予防的処置を含む処置が提供される動物、好ましくはヒト又は家畜を説明するために使用される。ヒト患者などの特定の動物に特異的な感染、状態、又は疾患状態の処置のために、患者という用語は、イヌ若しくはネコなどの飼育動物、又はウマ、ウシ、ヒツジなどの家畜を含むその特定の動物を指す。概して、本開示において、患者という用語は、別様に記載されない限り、又は用語の使用の文脈から暗示されない限り、ヒト患者を指す。

【0038】

「有効」という用語は、その意図された使用の文脈内で使用される場合、意図された結果をもたらす化合物、組成物、又は成分の量を記載するために使用される。有効という用語は、本出願において別様に記載又は使用される他の全ての有効量又は有効濃度の用語を包含する。

40

【0039】

「薬学的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制当局又は米国以外の国の対応する当局によって承認されている若しくは承認可能であること、又は動物、例えばヒトにおける使用について米国薬局方若しくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0040】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を有する

50

、本開示の化合物の塩を指す。特に、こうした塩は非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であってもよい。具体的には、このような塩としては、以下が挙げられる：(1) 無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など)と形成される酸付加塩；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸(*glucoheptonic acid*)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など；あるいは(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンによって置換されるか、又は有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位するときに形成される塩。塩には更に、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが含まれ、化合物が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの非毒性有機又は無機酸の塩が含まれる。

10

20

【0041】

「薬学的に許容される賦形剤」は、薬理的組成物に添加されるか、又は薬剤の投与を容易にするためのビヒクル、担体、若しくは希釈剤として別様に使用され、それと適合性である不活性物質などの、非毒性であり、生物学的に許容され、別様に対象への投与に生物学的に好適である物質を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び様々なタイプのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、並びにポリエチレングリコールが挙げられる。

【0042】

「溶媒和物」は、式Iの化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。

【0043】

任意の疾患又は障害を「治療すること」又はその「治療」は、一実施形態では、疾患又は障害を改善すること(例えば、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を阻止又は低減すること)を指す。別の実施形態では、「治療すること」又は「治療」は、対象によって認識できない可能性がある少なくとも1つの物理的パラメータを改善することを指す。更に別の実施形態では、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害を、物理的に(例えば、認識可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、物理的パラメータの安定化)、又はその両方で調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延させることを指す。

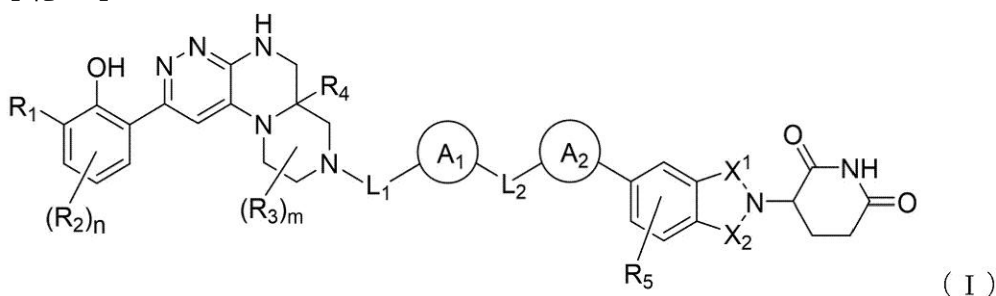
30

【0044】

一態様では、本開示は、式(I)の化合物：

40

【化2】



又はその薬学的に許容される塩であって、

50

R_1 が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、又はハロアルキルであり、
 各 R_2 が、独立して、H、D、又は F であり、
 各 R_3 が、独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、又は C_{3-6} シクロ
 アルキルであり、

n が、1、2、又は 3 であり、

m が、1、2、3、4、5、又は 6 であり、

R_4 が、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルコキシアルキル、
 シノアルキル、又はハロアルキルであり、

R_5 が、H、D、又は F であり、

L_1 が、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO であり、

L_2 が、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO であり、

環 A_1 が、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基、アリール基
 、又はヘテロアリール基であり、

環 A_2 が、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基、アリール基
 、又はヘテロアリール基であり、

X_1 が、 CH_2 、CO、 $CH=CH$ ($X_2 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_2 = CO$
 の場合) であり、

X_2 が、 CH_2 、CO、 $CH=CH$ ($X_1 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_1 = CO$
 の場合) である、化合物又はその薬学的に許容される塩、を対象とする。

10

20

【0045】

いくつかの実施形態では、式 I の R^1 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、又はハロアルキル
 である。いくつかの実施形態では、式 I の R^1 は、ハロである。いくつかの実施形態では
 、式 I の R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、式 I の R^1 は、ハ
 ロアルキルである。

【0046】

他の実施形態では、式 I の R^1 は、F である。他の実施形態では、式 I の R^1 は、Cl
 である。他の実施形態では、式 I の R^1 は、メチルである。

【0047】

いくつかの実施形態では、式 I の各 R_2 は、独立して、H、D、又は F である。いくつ
 かの実施形態では、式 I の各 R_2 は、H である。いくつかの実施形態では、式 I の各 R_2
 は、D である。いくつかの実施形態では、式 I の各 R_2 は、F である。

30

【0048】

他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R_2 は、H である。他の実施形態では、式
 I の少なくとも 1 つの R_2 は、D である。他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R
 $_2$ は、F である。

【0049】

いくつかの実施形態では、式 (I) の n は、1、2、又は 3 である。いくつかの実施形
 態では、式 (I) の n は、1 である。他の実施形態では、式 (I) の n は、2 である。更
 に他の実施形態では、式 (I) の n は、3 である。

【0050】

いくつかの実施形態では、式 I の各 R_3 は、独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、ハ
 ロアルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 I の各 R
 $_3$ は、H である。いくつかの実施形態では、式 I の各 R_3 は、D である。いくつかの実施
 形態では、式 I の各 R_3 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、式 I の
 各 R_3 は、ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 I の各 R_3 は、 C_{3-6} シ
 クロアルキルである。

40

【0051】

他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R_3 は、H である。他の実施形態では、式
 I の少なくとも 1 つの R_3 は、D である。他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R
 $_3$ は、 C_{1-6} アルキルである。他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R_3 は、ハ

50

ロアルキルである。他の実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの R_3 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。

【0052】

いくつかの実施形態では、式 (I) の m は、1、2、3、4、5、又は 6 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の m は、1 である。いくつかの実施形態では、式 (I) の m は、2 である。他の実施形態では、式 (I) の m は、3 である。他の実施形態では、式 (I) の m は、4 である。更に他の実施形態では、式 (I) の m は、5 である。更に他の実施形態では、式 (I) の m は、6 である。

【0053】

いくつかの実施形態では、式 I の R_4 は、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、又はハロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 I の R_4 は、H である。いくつかの実施形態では、式 I の R_4 は、D である。いくつかの実施形態では、式 I の R_4 は、 C_{1-6} アルキルである。他の実施形態では、式 I の R_4 は、ハロアルキルである。他の実施形態では、式 I の R_4 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。更に他の実施形態では、式 I の R_4 は、アルコキシアルキルである。更に他の実施形態では、式 I の R_4 は、シアノアルキルである。

10

【0054】

いくつかの実施形態では、式 I の R_5 は、独立して、H、D、又は F である。いくつかの実施形態では、式 I の R_5 は、H である。他の実施形態では、式 I の R_5 は、D である。他の実施形態では、式 I の R_5 は、F である。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、式 I の L_1 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO である。いくつかの実施形態では、式 (I) の L_1 は、結合である。いくつかの実施形態では、式 (I) の L_1 は、 $C(R_3)_2$ である。他の実施形態では、式 (I) の L_1 は、CO である。他の実施形態では、式 (I) の L_1 は、メチレンである。

【0056】

いくつかの実施形態では、式 I の L_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、又は CO である。いくつかの実施形態では、式 (I) の L_2 は、結合である。いくつかの実施形態では、式 (I) の L_2 は、 $C(R_3)_2$ である。他の実施形態では、式 (I) の L_2 は、CO である。他の実施形態では、式 (I) の L_2 は、メチレンである。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基である。

【0058】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、3 ~ 7 員シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 A_1 は、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基である。他の実施形態では、環 A_1 は、アリールである。他の実施形態では、環 A_1 は、ヘテロアリール基である。

【0059】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、シクロヘキシル基である。いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、ピペラジン基、モルホリン基、ピペリジン基、ピロリジン基、アゼチジン基、又はアザビシクロ - ヘキサン基である。

40

【0060】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、ピペラジン基である。いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、モルホリン基である。他の実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、ピペリジン基である。他の実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、ピロリジン基である。更に他の実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、アゼチジン基である。更に他の実施形態では、式 (I) の環 A_1 は、アザビシクロ - ヘキサン基である。

【0061】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、3 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員

50

ヘテロシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基である。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、3 ~ 7 員シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、環 A_2 は、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル基である。他の実施形態では、環 A_2 は、アリールである。他の実施形態では、環 A_2 は、ヘテロアリール基である。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、シクロヘキシル基である。いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、ピペラジン基、モルホリン基、ピペリジン基、ピロリジン基、アゼチジン基、又はアザビスクロ - ヘキサン基である。

10

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、ピペラジン基である。いくつかの実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、モルホリン基である。他の実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、ピペリジン基である。他の実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、ピロリジン基である。更に他の実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、アゼチジン基である。更に他の実施形態では、式 (I) の環 A_2 は、アザビスクロ - ヘキサン基である。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の X_1 は、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_2 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_2 = CO$ の場合) である。

【 0 0 6 6 】

20

いくつかの実施形態では、式 (I) の X_1 は、 CH_2 である。いくつかの実施形態では、 X_1 は、 CO である。他の実施形態では、 X_1 は、 $CH=CH$ である ($X_2 = CO$ の場合)。他の実施形態では、 X_1 は、 $N=CH$ である ($X_2 = CO$ の場合)。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の X_2 は、 CH_2 、 CO 、 $CH=CH$ ($X_2 = CO$ の場合)、又は $N=CH$ ($X_2 = CO$ の場合) である。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の X_2 は、 CH_2 である。いくつかの実施形態では、 X_2 は、 CO である。他の実施形態では、 X_2 は、 $CH=CH$ である ($X_1 = CO$ の場合)。他の実施形態では、 X_2 は、 $N=CH$ である ($X_1 = CO$ の場合)。

30

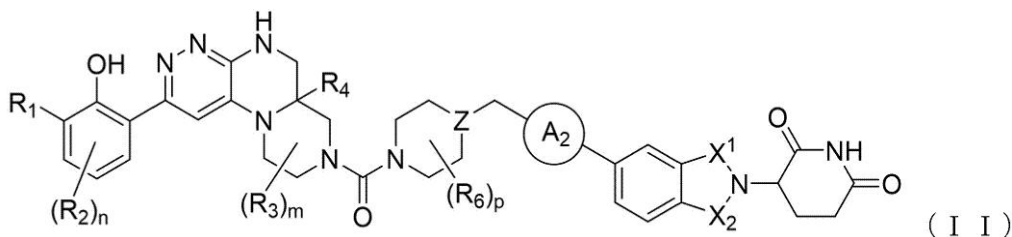
【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、溶媒和物である。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、N - オキシドである。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、立体異性体である。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 I I の化合物

【 化 3 】



40

又はその薬学的に許容される塩によって表され、式中、

各 R_6 は、独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又はハロアルキルであり、

p は、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり、

Z は、N又は CR_6 であり、

50

各 R_1 、 $(R_2)_n$ 、 $(R_3)_m$ 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、及び環 A_2 は、式 (I) に関して定義される。

【0071】

いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、H である。いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、D である。いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、式 II の各 R_6 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。

【0072】

他の実施形態では、式 II の少なくとも 1 つの R_6 は、H である。他の実施形態では、式 II の少なくとも 1 つの R_6 は、D である。他の実施形態では、式 II の少なくとも 1 つの R_6 は、 C_{1-6} アルキルである。他の実施形態では、式 II の少なくとも 1 つの R_6 は、ハロアルキルである。他の実施形態では、式 II の少なくとも 1 つの R_6 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。

【0073】

いくつかの実施形態では、式 II の p は、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 である。いくつかの実施形態では、式 II の p は、1 である。いくつかの実施形態では、式 II の p は、2 である。他の実施形態では、式 II の p は、3 である。他の実施形態では、式 II の p は、4 である。他の実施形態では、式 II の p は、5 である。他の実施形態では、式 II の p は、6 である。更に他の実施形態では、式 II の p は、7 である。更に他の実施形態では、式 II の p は、8 である。

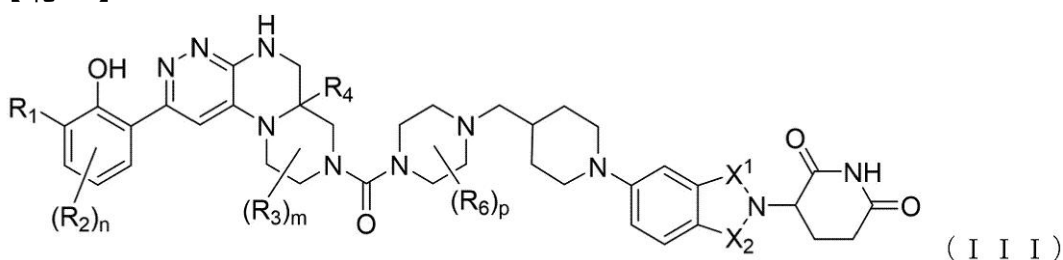
【0074】

いくつかの実施形態では、式 II の Z は、N 又は CR_6 である。いくつかの実施形態では、式 II の Z は、N である。いくつかの実施形態では、式 II の Z は、 CR_6 である。いくつかの実施形態では、式 II の Z は、 CH_3 である。

【0075】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 III の化合物

【化 4】



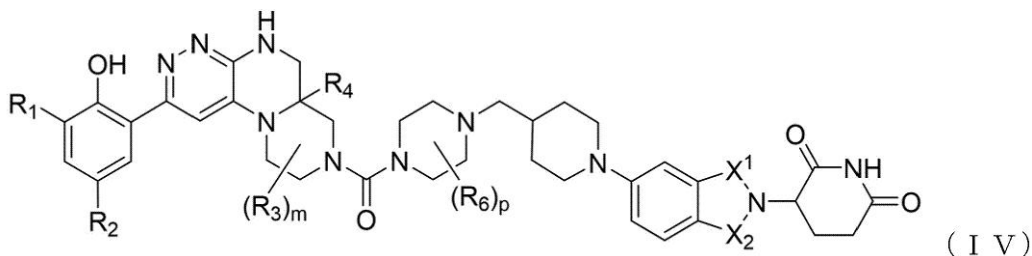
又はその薬学的に許容される塩によって表され、

式中、各 R_1 、 $(R_2)_n$ 、 $(R_3)_m$ 、 R_4 、 $(R_6)_p$ 、 X_1 、及び X_2 は、式 (I) 及び式 (II) に関して定義される。

【0076】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 IV の化合物

【化 5】



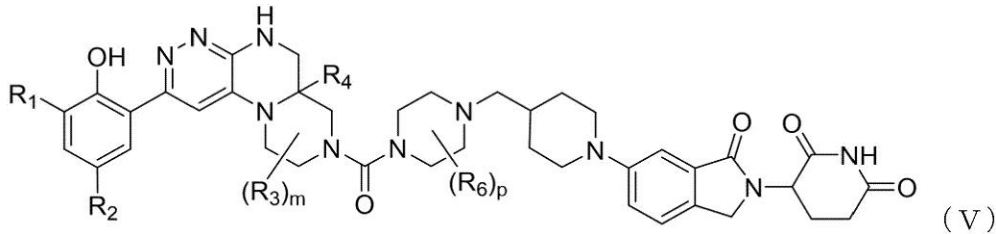
又はその薬学的に許容される塩によって表され、

式中、各 R_1 、 R_2 、 $(R_3)_m$ 、 R_4 、 $(R_6)_p$ 、 X_1 、及び X_2 は、式 (I) 及び式 (II) に関して定義される。

【0077】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 V の化合物

【化6】



10

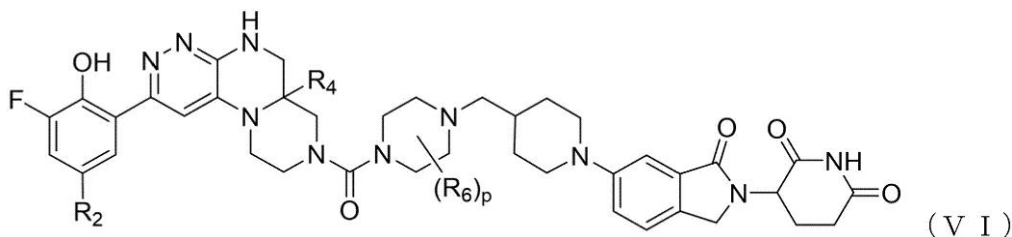
又はその薬学的に許容される塩によって表され、

式中、各 R_1 、 R_2 、 $(R_3)_m$ 、 R_4 、及び $(R_6)_p$ は、式 (I) 及び式 (II) に関して定義される。

【0078】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 VI の化合物

【化7】



20

又はその薬学的に許容される塩によって表され、

式中、各 R_2 、 R_4 、及び $(R_6)_p$ は、式 (I) 及び式 (II) に関して定義される。

。

【0079】

また更なる実施形態では、式 (I) の化合物は、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - ((6 a S , 9 S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン

30

40

50

ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)
- 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピ
ラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1
- イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペ
リジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a -
メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル 10
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フ
ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキ
サヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
- カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イ
ル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル 20
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a -
メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a -
メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル 30
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1
' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインド
リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1
' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインド 40
リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフ
ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン
ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1
' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインド 50
リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

- リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイン
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (R) - 3 - (6 - (4 - ((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H -
 ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) -
 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシ 10
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H -
 ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) -
 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシ
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (R) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' ,
 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチ
 ルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン 20
 - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' ,
 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチ
 ルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン
 - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (3 - ((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイン 30
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((S) - 2 - ((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H -
 ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) -
 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキシイソイン
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
 ン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル 40
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (3 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジ
 ン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル
) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (3 - ((3 S , 5 R) - 4 - ((6 a S , 9 S) - 2 - (3 , 5 - ジフ
 ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサ
 ヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 -
 カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル 50

[illegible]

ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 - エチルピペラジン - 1
 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペ
 リジン - 2 , 6 - ジオン、
 5 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオ 10
 キソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、
 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - (((S) - 2 -
 (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキ
 サヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3
 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン
 - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - (((6 a S , 9
 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 5 , 6 , 6
 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 20
 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン -
 3 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン
 - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H -
 ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロ
 ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 -
 ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル 30
 オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H -
 ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル)
 - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジフルオロ
 ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 -
 ジオン、
 3 - (6 - ((r a c - 3 R , 4 R) - 4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 -
 (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキ
 サヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペ
 リジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオ 40
 ン、
 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S)
 - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキ
 サヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8
 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イ
 ル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 50

ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H -
ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) -
3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキシソイソインド
リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2
- ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソイン 10
ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((1 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチ
ル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 ,
6 - ジオン、

3 - (6 - (2 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフル
オロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H -
ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オ 20
キシソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (2 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (((6 a S , 9 S) - 2 - (3 ,
5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10
- ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
ン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル
) モルホリノ) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 4 R) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフ
ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H
- ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル
) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキシソイソインド 30
リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - ((S) - 3 - (((R) - 3 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジ
ノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) ピロリ
ジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イ
ル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (5 - ((S) - 3 - ((4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒド
ロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 '
, 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) ピペリジン -
1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピ 40
ペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ -
2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジ
ノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロ
ヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピ
ペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェ
ニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 ,
5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン -
1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピ 50

ペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 s) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ビペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、 10

3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ビペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、 20

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、 30

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、 40

3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ビペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ビペリジン - 2 , 6 - ジオン、

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 0 】

また更なる実施形態では、式 (I) の化合物は、

(S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 50

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリ 50

3 - (6 - (4 - ((2 S , 5 R) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2
- ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
[1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 -
ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 50

ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソ
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 10
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ
 キシフェニル) - 6 a - エチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 5 - ジメチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソ
 イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2
 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 -
 ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 20
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル
) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 3 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ
 ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル
) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
 ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3
 , 3 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイ 30
 ソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 -
 ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフ
 ェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 -
 ジメチルビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン 40
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェ
 ニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1
 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジ
 メチル - ビペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソイン
 ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルビペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ
 - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル)
 メタノン、

(S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロ

50

(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((1 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル 50

) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 1 】

また更なる実施形態では、式 (I) の化合物は、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 10 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(R) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(R) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 20 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(R) - 3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 30 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(R) - 3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 40 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (3 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(R) - 3 - (5 - ((S) - 2 - (((3 R , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) 50

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(R) - 3 - (6 - (4 - ((2 R , 4 S , 6 S) - 1 - ((R) - 6 a - (ジフル
オロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9
 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピ
リダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラ
ジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

(S) - 3 - (6 - (4 - (4 - (S) - 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシソイソイン ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

(R) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソイン ドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

(S) - 3 - (6 - (4 - ((2S, 5R) - 4 - ((S) - 6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン。

(R) - 3 - (6 - (4 - ((2 S , 5 R) - 4 - ((S) - 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1

[illegible]

- 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (S) - 3 - (6 - (4 - ((3 R , 5 R) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1
 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダ
 ジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン
 - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 (R) - 3 - (6 - (4 - ((3 R , 5 R) - 4 - ((R) - 2 - (3 - フルオロ -
 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1
 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダ
 ジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン 10
 - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、
 又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 2 】

本明細書に記載される全ての亜属を含む式 I の化合物が複数の立体中心を有してもよいことは明らかであろう。結果として、式 I の化合物 (及び本明細書に記載される亜属) の複数の立体異性体 (エナンチオマー及びジアステレオマー) が存在する。本開示は、式 I の任意の化合物 (及び本明細書に記載される亜属) の各立体異性体並びに当該立体異性体の混合物を企図し、包含する。

【 0 0 8 3 】

式 I の化合物 (本明細書に記載される全ての亜属を含む) の薬学的に許容される塩及び溶媒和物もまた、本開示の範囲内である。 20

【 0 0 8 4 】

式 I の化合物 (本明細書に記載される全ての亜属を含む) の同位体変種も本開示によって企図される。

【 0 0 8 5 】

医薬組成物及び投与方法

本医薬組成物は、典型的には、活性成分として治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは誘導体を提供するように製剤化される。所望であれば、医薬組成物は、薬学的に許容される塩及び / 又はその配位錯体、並びに 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填剤を含む担体、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤、及びアジュバントを含む。 30

【 0 0 8 6 】

本医薬組成物は、単独で投与すること、1 つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与することもでき、これらはまた、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。所望であれば、本発明の 1 つ以上の化合物及び他の薬剤は、製剤物中に混合されてもよく、両方の成分が、別々の製剤物に製剤化されて、別々に又は同時に組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物中で提供される 1 つ以上の化合物の濃度は、1 0 0 %、9 0 %、8 0 %、7 0 %、6 0 %、5 0 %、4 0 %、3 0 %、2 0 %、1 9 %、1 8 %、1 7 %、1 6 %、1 5 %、1 4 %、1 3 %、1 2 %、1 1 %、1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0 . 9 %、0 . 8 %、0 . 7 %、0 . 6 %、0 . 5 %、0 . 4 %、0 . 3 %、0 . 2 %、0 . 1 %、0 . 0 9 %、0 . 0 8 %、0 . 0 7 %、0 . 0 6 %、0 . 0 5 %、0 . 0 4 %、0 . 0 3 %、0 . 0 2 %、0 . 0 1 %、0 . 0 0 9 %、0 . 0 0 8 %、0 . 0 0 7 %、0 . 0 0 6 %、0 . 0 0 5 %、0 . 0 0 4 %、0 . 0 0 3 %、0 . 0 0 2 %、0 . 0 0 1 %、0 . 0 0 0 9 %、0 . 0 0 0 8 %、0 . 0 0 0 7 %、0 . 0 0 0 6 %、0 . 0 0 0 5 %、0 . 0 0 0 4 %、0 . 0 0 0 3 %、0 . 0 0 0 2 %、又は 0 . 0 0 0 1 % (又は上記の任意の 2 つの数字によって定義され、かつそれらを含む範囲内の数字) w / w、w / v、又は v / v 未満である。 40

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、又は0.0001%（又は上記の任意の2つの数字によって定義され、かつそれらを含む範囲内の数字）w/w、w/v、又はv/v超である。

10

20

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、約0.0001%～約50%、約0.001%～約40%、約0.01%～約30%、約0.02%～約29%、約0.03%～約28%、約0.04%～約27%、約0.05%～約26%、約0.06%～約25%、約0.07%～約24%、約0.08%～約23%、約0.09%～約22%、約0.1%～約21%、約0.2%～約20%、約0.3%～約19%、約0.4%～約18%、約0.5%～約17%、約0.6%～約16%、約0.7%～約15%、約0.8%～約14%、約0.9%～約12%、約1%～約10% w/w、w/v、又はv/vの範囲内である。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、約0.001%～約10%、約0.01%～約5%、約0.02%～約4.5%、約0.03%～約4%、約0.04%～約3.5%、約0.05%～約3%、約0.06%～約2.5%、約0.07%～約2%、約0.08%～約1.5%、約0.09%～約1%、約0.1%～約0.9% w/w、w/v、又はv/vの範囲内である。

【0091】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の量は、10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g、又は0.0001g（又は上記のいずれか2つの数字によって定義され、かつそれらを含む範囲内の数字）以下である。

40

【0092】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の量は、0.0001g、0.0

50

0.02 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g、又は10 g（又は上記のいずれか2つの数字によって定義され、かつそれらを含む範囲内の数字）超である。

【0093】

いくつかの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物の量は、0.0001～10 g、0.0005～9 g、0.001～8 g、0.005～7 g、0.01～6 g、0.05～5 g、0.1～4 g、0.5～4 g、又は1～3 gの範囲内である。

【0094】

本発明による化合物は、広い用量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療では、1日当たり0.01～1000 mg、0.5～100 mg、1～50 mg、及び1日当たり5～40 mgの用量が、使用され得る用量の例である。例示的な用量は、1日当たり10～30 mgである。正確な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、並びに主治医の好み及び経験に左右されることになる。

【0095】

本発明の医薬組成物は、典型的には、本発明の活性成分（例えば、本開示の化合物）又はその薬学的に許容される塩及び/若しくは配位錯体、並びに1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填剤を含むがこれらに限定されない担体、希釈剤、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒、透過促進剤、可溶化剤及びアジュバントを含む。

【0096】

非限定的な例示的医薬組成物及びそれを調製する方法を以下に記載する。

【0097】

経口投与用医薬組成物

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物と経口投与に好適な薬学的賦形剤とを含む経口投与用医薬組成物を提供する。

【0098】

いくつかの実施形態では、本発明は、(i)有効量の本発明の化合物と、任意選択で(ii)有効量の第2の薬剤と、(iii)経口投与に好適な薬学的賦形剤と、を含む経口投与用の固体医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本組成物は、(iv)有効量の第3の薬剤を更に含む。

【0099】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、経口摂取に好適な液体医薬組成物であってもよい。経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、カプセル剤、カシエ剤、若しくは錠剤、又は液体若しくはエアロゾルスプレーなどの個別の剤形として提供することができ、各々が粉末若しくは顆粒、溶液、又は水性若しくは非水性液体中の懸濁液、水中油型エマルジョン、若しくは油中水型液体エマルジョンとして所定量の活性成分を含む。このような投薬形態は、薬学の方法のいずれかによって調製され得るが、全ての方法は、活性成分を、1つ以上の必要な成分を構成する担体と会合させるステップを含む。概して、本組成物は、活性成分を液体担体又は細かく分割された固体担体又はその両方と均一かつ十分に混合し、次いで、必要であれば、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

例えば、錠剤は、任意選択で1つ以上の副成分とともに、圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意選択で、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、及び/又は界面活性剤若しくは分散剤などであるがこれらに限定されない賦形剤と混合して、好適な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。

【0100】

水はいくつかの化合物の分解を促進し得るので、本発明は、活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形を更に包含する。例えば、貯蔵寿命又は経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために、長期貯蔵をシミュレートする手段として、薬学分野において水を加えることができる(例えば、5%)。本発明の無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分及び低水分又は低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトースを含む本発明の医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び/又は貯蔵中に水分及び/又は湿気と実質的に接触することが予想される場合、無水にすることができる。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存され得る。したがって、無水組成物は、好適な処方キットに含めることができるように、水への曝露を予防することが知られている材料を使用して包装することができる。好適な包装の例としては、密封ホイル、プラスチックなど、単位用量容器、プリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0101】

活性成分は、従来の薬学的配合技術に従って、薬学的担体との密接な混合物中で合わせられ得る。担体は、投与に望ましい製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。経口剤形用の組成物の調製において、薬学的媒体のいずれかは、経口液体製剤(懸濁液、溶液、及びエリキシル剤など)又はエアロゾル又はデンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤などの担体の場合、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などの担体として使用することができる。いくつかの実施形態では、ラクトースの使用を使用せず、経口固体製剤物の場合を使用することができる。例えば、好適な担体としては、固形経口製剤を有する粉末、カプセル、及び錠剤が挙げられる。所望であれば、錠剤を標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。

20

30

【0102】

医薬組成物及び剤形における使用に好適な結合剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ゴム、例えばアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント末、グアーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

本明細書に開示される医薬組成物及び剤形における使用に好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0104】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物中で使用され得る。崩壊剤が多すぎると、ボトル内で崩壊し得る錠剤が製造され得る。少なすぎると、崩壊が起こるには不十分である可能性があり、したがって、剤形からの活性成分の放出の速度及び程度が変化する可能性がある。したがって、活性成分の放出を有害に変化させるほど少なすぎも多すぎもしない十分な量の崩壊剤を使用して、本明細書に開示される化合物の剤形を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイ

50

ブ及び投与様式に基づいて変化してもよく、当業者に容易に認識され得る。約 0.5 ~ 約 15 重量パーセントの崩壊剤、又は約 1 ~ 約 5 重量パーセントの崩壊剤が、医薬組成物中で使用されてもよい。本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用することができる崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0105】

本発明の医薬組成物及び投薬形態を形成するために使用され得る滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。更なる滑沢剤としては、例えば、シロイド (syloid) シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾル、又はそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、医薬組成物の約 1 重量パーセント未満の量で任意選択で加えることができる。

【0106】

水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が経口投与に望ましい場合、その中の活性成分は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、及びそれらの様々な組み合わせなどの希釈剤と一緒に、様々な甘味剤又は香味剤、着色剤又は染料、並びに所望であれば乳化剤及び／又は懸濁化剤と組み合わせてもよい。

【0107】

錠剤は、コーティングされていない場合も、胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされている場合もある。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。経口使用のための製剤物はまた、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリン）と混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油性媒体（例えば、落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油）と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。

【0108】

本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用することができる界面活性剤としては、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を使用してもよく、親油性界面活性剤の混合物を使用してもよく、又は少なくとも 1 つの親水性界面活性剤と少なくとも 1 つの親油性界面活性剤との混合物を使用してもよい。

【0109】

好適な親水性界面活性剤は、概して、少なくとも 10 の HLB 値を有してもよいが、好適な親油性界面活性剤は、概して、約 10 以下の HLB 値を有してもよい。非イオン性両親媒性化合物の相対的親水性及び疎水性を特徴付けるために使用される経験的パラメータは、親水性 - 親油性バランス (hydrophilic-lipophilic balance、「HLB」値) である。より低い HLB 値を有する界面活性剤は、より親油性又は疎水性であり、油中でより高い溶解度を有するが、より高い HLB 値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液中でより高い溶解度を有する。

【0110】

親水性界面活性剤は、概して、約 10 より大きい HLB 値を有する化合物、並びに HLB スケールが概して適用できないアニオン性、カチオン性、又は両性イオン性化合物であると考えられる。同様に、親油性（例えば、疎水性）界面活性剤は、約 10 以下の HLB

10

20

30

40

50

値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のHLB値は、工業用、医薬用、及び化粧用エマルジョンの製剤化を可能にするために概して使用される大まかな指針にすぎない。

【0111】

親水性界面活性剤は、イオン性又は非イオン性のいずれであってもよい。好適なイオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム塩、フシジン酸塩、アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドの脂肪酸誘導体、アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドのグリセリド誘導体、レシチン及び水素化レシチン、リゾレシチン及び水素化リゾレシチン、リン脂質及びその誘導体、リゾリン脂質及びその誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキルスルフェートの塩、脂肪酸塩、ドキュセートナトリウム、アシルラクチレート、モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノ及びジグリセリド、モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル、並びにそれらの混合物が挙げられる。

10

【0112】

前述の群の中で、イオン性界面活性剤としては、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質及びそれらの誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキルスルフェートの塩、脂肪酸塩、ドキュセートナトリウム、アシルラクチレート、モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノ及びジグリセリド、モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル、並びにそれらの混合物が挙げられる。

20

【0113】

イオン界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸の乳酸エステル、ステアロイル-2-乳酸、乳酸ステアロイル、スクシニル化モノグリセリド、モノ/ジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ/ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロン酸塩、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、リシノール酸塩、リノール酸塩、リノレン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル硫酸塩、硫酸テラセシル、ドクサート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、並びにそれらの塩及び混合物のイオン化形態であってもよい。

30

【0114】

親水性非イオン性界面活性剤としては、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルチオグルコシド、ラウリルマクロゴールグリセリド、ポリエチレングリコールアルキルエーテル類などのポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオールとグリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、及びステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとの親水性エステル交換生成物、ポリオキシエチレンステロール、その誘導体及び類似体、ポリオキシエチル化ビタミン及びその誘導体、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、及びそれらの混合物、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、並びにポリオールとトリグリセリド、植物油、及び水素化植物油からなる群の少なくとも1つのメンバーとの親水性エステル交換生成物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、又は糖類であってもよい。

40

50

【 0 1 1 5 】

他の親水性・非イオン性界面活性剤としては、PEG-10ラウレート、PEG-12ラウレート、PEG-20ラウレート、PEG-32ラウレート、PEG-32ジラウレート、PEG-12オレエート、PEG-15オレエート、PEG-20オレエート、PEG-20ジオレエート、PEG-32オレエート、PEG-200オレエート、PEG-400オレエート、PEG-15ステアレート、PEG-32ジステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-20ジラウレート、PEG-25グリセリルトリオレエート、PEG-32ジオレエート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルスステアレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-40パーム核油、PEG-50水素化ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、PEG-40水素化ヒマシ油、PEG-60水素化ヒマシ油、PEG-60トウモロコシ油、PEG-6カプレート/カプリレートグリセリド、PEG-8カプレート/カプリレートグリセリド、ポリグリセリル-10ラウレート、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30ソイステロール、PEG-20トリオレエート、PEG-40ソルビタンオレエート、PEG-80ソルビタンラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルPEG-100スクシネート、PEG-24コレステロール、L-オレイン酸ポリグリセリル、Tween40、Tween60、ショ糖モノステアレート、ショ糖モノラウレート、ショ糖モノパルミテート、PEG10-100ノニルフェノール系、PEG15-100オクチルフェノール系、及びポロキサマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 1 6 】

好適な親油性界面活性剤としては、ほんの一例として、脂肪アルコール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ステロール及びステロール誘導体、ポリオキシエチル化ステロール及びステロール誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、糖エーテル、モノ及びジグリセリドの乳酸誘導体、ポリオールと、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸及びステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物、脂溶性ビタミン/ビタミン誘導体、及びそれらの混合物が挙げられる。この群の中で、好ましい親油性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びそれらの混合物が挙げられ、又はポリオールと、植物油、水素化植物油、及びトリグリセリドからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物である。

【 0 1 1 7 】

一実施形態では、本組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化及び/又は溶解を確実にし、本発明の化合物の沈殿を最小限に抑えるために、可溶化剤を含んでもよい。これは、非経口使用のための組成物、例えば、注射用組成物にとって特に重要であり得る。可溶化剤はまた、親水性薬物及び/又は他の成分（例えば、界面活性剤）の溶解度を増加させるために、あるいは組成物を安定な又は均質な溶液又は分散液として維持するために添加され得る。

【 0 1 1 8 】

好適な可溶化剤の例としては、アルコール及びポリオール、例えばエタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール及びその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロース及び他のセルロース誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、テトラヒドロフルフリルアルコール PEG エーテル（グリコフロール）又はメトキシ PEG のような、約 200 ～ 約 6000 の平均分子重量を有するポリエチレングリコールのエーテル、アミド及び他の窒素含有化合物、例えば 2 - ピロリドン、2 - ピペリドン、 ε - カプロラクタム、N - アルキルピロリドン、N - ヒドロキシアルキルピロリドン、N - アルキルピペリドン、N - アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド及びポリビニルピロリドン；エチルプロピオネート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、エチルオレエート、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、 ε - カプロラクトン及びその異性体、 δ - バレロラクトン及びその異性体、 β - ブチロラクトン及びその異性体などのシトレート；並びにジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N - メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、並びに水などの当該技術分野で公知の他の可溶化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0119】

可溶化剤の混合物を使用してもよい。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、N - ヒドロキシアルキルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール 200 - 100、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG - 400、グリコフロール、及びプロピレングリコールが挙げられる。

20

【0120】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、当業者によって容易に決定され得る生物学的に許容される量に限定され得る。いくつかの状況において、例えば、薬物の濃度を最大化するために、生体許容量をはるかに超える量の可溶化剤を含むことが有利であってもよく、過剰な可溶化剤は、組成物を対象に提供する前に、蒸留又は蒸発などの従来の技術を使用して除去される。このため、存在する場合、可溶化剤は、薬物及び他の賦形剤の合わせた重量に基づいて、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、又は最大約200重量% > の重量比であり得る。所望であれば、非常に少量の可溶化剤、例えば5% >、2% >、1%又は更にはそれ以下の可溶化剤も使用することができる。典型的には、可溶化剤は、約1重量% > ～ 約100重量%、より典型的には約5重量% > ～ 約25重量% > の量で存在してもよい。

30

【0121】

本組成物は、1つ以上の薬学的に許容される添加剤及び賦形剤を更に含むことができる。そのような添加剤及び賦形剤としては、粘着防止剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤、香味剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁化剤、結合剤、充填剤、可塑剤、滑沢剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0122】

加えて、加工を容易にするため、安定性を高めるため、又は他の理由のために、酸又は塩基を本組成物に組み込んでもよい。薬学的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、アルミニウムヒドロキシド、カルシウムカーボネート、マグネシウムヒドロキシド、マグネシウムアルミニウムシリケート、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト、マグネシウムアルミニウムヒドロキシド、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）などが挙げられる。薬学的に許容される酸（例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、

50

アルカンスルホン酸、アミノ酸、アルコールビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアルコールビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ - ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p - トルエンスルホン酸、サルチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸など)の塩である塩基もまた好適である。リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などの任意の好都合な薬学的に許容されるカチオンであり得る。例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、及びアンモニウムを挙げることができるが、これらに限定されない。

10

【0123】

好適な酸は、薬学的に許容される有機酸又は無機酸である。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。好適な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アルコールビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアルコールビン酸、ラク酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ - ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p - トルエンスルホン酸、サルチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが挙げられる。

20

【0124】

注射用医薬組成物

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物と注射に好適な薬学的賦形剤とを含む注射用医薬組成物を提供する。本組成物中の薬剤の成分及び量は、本明細書に記載される通りである。

【0125】

本発明の新規組成物を注射による投与のために組み込むことができる形態としては、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、又はピーナッツ油、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、又は滅菌水溶液、及び類似の薬学的ビヒクルを含む、水性若しくは油性懸濁液、又はエマルジョンが挙げられる。

30

【0126】

生理食塩水中の水溶液も注射のために慣用的に使用される。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど(及びそれらの好適な混合物)、シクロデキストリン誘導体、及び植物油も使用することができる。適当な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって微生物の作用の防止を確保することができる。

【0127】

滅菌注射用溶液は、必要量の本発明の化合物を、必要に応じて上記に列挙した様々な他の成分とともに適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。概して、分散液は、様々な滅菌された活性成分を、基本分散媒及び上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、特定の望ましい調製方法は、真空乾燥技術及び凍結乾燥技術であり、これらの技術は、予め滅菌濾過されたその溶液からの任意の更なる所望の成分を加えた活性成分の粉末を生じる。

40

【0128】

局所(例えば、経皮)送達用医薬組成物

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物及び経皮送達に好適な薬学的賦形剤を含む経皮送達用の医薬組成物を提供する。

【0129】

50

本発明の組成物は、ゲル、水溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、フォーム、粉末、スラリー、軟膏、溶液、油、ペースト、坐剤、スプレー、エマルジョン、生理食塩水、ジメチルスルホキシド（DMSO）ベースの溶液などの、局所又は局所投与に好適な固体、半固体、又は液体形態の調製物に製剤化することができる。概して、より高い密度を有する担体は、活性成分への長期曝露を有する領域を提供することができる。対照的に、溶液製剤は、選択された領域への活性成分のより迅速な曝露を提供し得る。

【0130】

本医薬組成物はまた、好適な固体又はゲル相の担体又は賦形剤を含んでもよく、これらは、皮膚の角質層透過性バリアを横切る治療分子の浸透の増加を可能にするか、又はその送達を補助する化合物である。局所製剤の当業者に知られているこれらの浸透促進分子の多くが存在する。

10

【0131】

こうした担体及び賦形剤の例としては、湿潤剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコールのようなポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

20

本発明の方法において使用するための別の例示的な製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。こうした経皮パッチは、本発明の化合物の連続的又は不連続的な注入を、別の薬剤の有無にかかわらず制御された量で提供するために使用され得る。

【0133】

医薬品の送達のための経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号、及び第5,001,139号を参照のこと。こうしたパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、又はオンデマンド送達のために構築され得る。

【0134】

吸入用医薬組成物

30

吸入又は吹送のための組成物としては、薬学的に許容される水性溶媒若しくは有機溶媒、又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末が挙げられる。液体又は固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。好ましくは、本組成物は、局所又は全身効果のために経口又は経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよく、噴霧デバイスは、フェースマスク Tent、若しくは間欠的加圧呼吸法機に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、又は粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口的又は経鼻的に投与されてもよい。

【0135】

40

他の医薬組成物

医薬組成物はまた、本明細書に記載の組成物と、舌下、頬側、直腸、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外、又は脊髄内投与に好適な1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とから調製されてもよい。こうした医薬組成物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Cli

50

nical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)を参照のこと。これらは全て、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0136】

本発明の化合物又は医薬組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行うことができる。これらの方法としては、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内又は注入を含む）、局所（例えば、経皮適用）、直腸投与、カテーテル若しくはステントによる局所送達を介する投与、又は吸入を介する投与が挙げられる。化合物は、脂肪内又は髄腔内に投与することもできる。

【0137】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物又は医薬組成物は、静脈内注射によって投与される。

20

【0138】

投与される化合物の量は、処置される対象、障害又は状態の重症度、投与速度、化合物の性質及び処方医師の裁量に左右されることになる。しかしながら、有効投薬量は、単回用量又は分割用量で、約0.001～約100mg/kg体重/日、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトについては、これは、約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日となる。ある場合には、前述の範囲の下限未満の用量レベルが十分以上であり得るが、他の場合には、例えば、1日を通して投与するために、そのようなより多い用量をいくつかの少ない用量に分割することによって、更により多い用量を、有害な副作用を引き起こすことなく用いてもよい。

【0139】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、単回用量で投与される。

30

【0140】

典型的には、こうした投与は、薬剤を迅速に導入するために、注射、例えば静脈内注射によるものである。しかしながら、他の経路が適宜使用されてもよい。本発明の化合物の単回用量はまた、急性状態の処置のために使用され得る。

【0141】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、複数回用量で投与される。投薬は、1日当たり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、又は6回超であってもよい。投薬は、約1か月に1回、2週間に1回、1週間に1回、又は1日おきに1回であってもよい。別の実施形態では、本発明の化合物及び別の薬剤は、1日当たり約1回～1日当たり約6回一緒に投与される。別の実施形態では、本発明の化合物及び薬剤の投与は、約7日間未満継続する。更に別の実施形態では、投与は、約6日、10日、14日、28日、2か月、6か月、又は1年を超えて継続する。場合によっては、連続投与が達成され、必要な限り維持される。

40

【0142】

本発明の化合物の投与は、必要な限り継続してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、1、2、3、4、5、6、7、14、又は28日を超えて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、28、14、7、6、5、4、3、2、又は1日未満の間投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、例えば、慢性的な影響の処置のために、継続的に慢性的に投与される。

50

【 0 1 4 3 】

本発明の化合物の有効量は、直腸経路、口腔経路、鼻腔内経路及び経皮経路を含む、同様の有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかによって、動脈内注射によって、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下に、経口的に、局所的に、又は吸入剤として、単回用量又は複数回用量のいずれかで投与され得る。

【 0 1 4 4 】

本発明の組成物はまた、例えばステントなどの含浸若しくはコーティングされたデバイス、又は動脈に挿入された円筒状ポリマーを介して送達されてもよい。このような投与方法は、例えば、バルーン血管形成術のような処置後の再狭窄の予防又は改善を補助し得る。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、再狭窄に寄与する動脈壁における平滑筋細胞の移動及び増殖を遅延又は阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントのストラットから、ステントグラフトから、グラフトから、又はステントのカバー若しくはシースからの局所送達によって投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、マトリックスと混合される。こうしたマトリックスは、ポリマーマトリックスであってもよく、化合物をステントに結合させる働きをし得る。こうした使用に好適なポリマーマトリックスとしては、例えば、ラクトンベースのポリエステル又はコポリエステル（例えば、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、多糖、ポリホスファゼン、ポリ（エーテル - エステル）コポリマー（例えば、PEO - PLLA）、ポリシロキサン、ポリ（エチレン - 酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマー又はコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリジノン）、ポリテトラフルオロエチレンなどのフッ素化ポリマー、及びセルロースエステルが挙げられる。好適なマトリックスは、非分解性であり得るか、又は時間とともに分解し得、化合物を放出する。本発明の化合物は、浸漬 / スピンコーティング、スプレーコーティング、浸漬コーティング、及び / 又はブラシコーティングなどの様々な方法によってステントの表面に塗布することができる。化合物は溶媒中に適用し、溶媒を蒸発させて、ステント上に化合物の層を形成してもよい。あるいは、化合物は、ステント又はグラフトの本体内部、例えばマイクロチャンネル又は微小孔内に配置されてもよい。移植されると、化合物はステント本体から拡散して動脈壁に接触する。こうしたステントは、こうした微小孔又はマイクロチャンネルを含むように製造されたステントを、好適な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸漬し、続いて溶媒を蒸発させることによって調製されてもよい。ステントの表面上の過剰な薬物は、更なる短時間の溶媒洗浄を介して除去されてもよい。更に他の実施形態では、本発明の化合物は、ステント又は移植片に共有結合されてもよい。インビボで分解して本発明の化合物の放出をもたらす共有結合リンカーを使用してもよい。エステル、アミド、又は無水物結合などの任意の生体不安定性結合を、こうした目的に使用することができる。本発明の化合物は、加えて、血管形成術中に使用されるバルーンから血管内に投与されてもよい。本発明の製剤のペリカード又は外膜適用による化合物の血管外投与も、再狭窄を減少させるために行うことができる。

【 0 1 4 5 】

記載されるように使用され得る様々なステントデバイスが、例えば、以下の参考文献に開示されており、その全てが参照により本明細書に組み込まれる：米国特許第 5 4 5 1 2 3 3 号、米国特許第 5 0 4 0 5 4 8 号、米国特許第 5 0 6 1 2 7 3 号、米国特許第 5 4 9 6 3 4 6 号、米国特許第 5 2 9 2 3 3 1 号、米国特許第 5 6 7 4 2 7 8 号、米国特許第 3 6 5 7 7 4 4 号、米国特許第 4 7 3 9 7 6 2 号、米国特許第 5 1 9 5 9 8 4 号、米国特許第 5 2 9 2 3 3 1 号、米国特許第 5 6 7 4 2 7 8 号、米国特許第 5 8 7 9 3 8 2 号、米国特許第 6 3 4 4 0 5 3 号。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物は、調剤で投与してもよい。化合物薬物動態における対象間変動性に起因して、投薬レジメンの個別化が、最適な治療のために必要であることが、当該技術分野で公知である。本発明の化合物の投薬は、本開示に照らして、日常的な実験によって見出

10

20

30

40

50

することができる。

【0147】

本発明の化合物が、1つ以上の薬剤を含む組成物で投与され、薬剤が本発明の化合物より短い半減期を有する場合、薬剤及び本発明の化合物の単位剤形は、それに応じて調整され得る。

【0148】

本医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤として経口投与に、滅菌液剤、懸濁剤若しくは乳剤として非経口注射に、軟膏剤若しくはクリーム剤として局所投与に、又は坐剤として直腸投与に好適な形態であってもよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に好適な単位剤形であってもよい。医薬組成物は、従来の薬学的担体又は賦形剤、及び活性成分としての本発明による化合物を含む。更に、これは、他の医薬又は医薬品、担体、アジュバントなどを含んでもよい。

例示的な非経口投与形態としては、滅菌水溶液、例えば、水性プロピレングリコール又はデキストロス溶液中の活性化合物の溶液又は懸濁液が挙げられる。こうした剤形は、所望であれば、好適に緩衝化することができる。

【0149】

使用方法

本方法は、典型的には、治療有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。本発明の化合物の組み合わせの治療有効量は、意図される適用（インビトロ又はインビボ）、又は処置される対象及び疾患状態（例えば、対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与様式など）に依存して変化してもよく、これは、当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば、増殖の減少又は標的タンパク質の活性の下方調製を誘導する用量に適用される。具体的な用量は、選択された特定の化合物、従うべき投薬レジメン、それが他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、及びそれが運ばれる物理的送達系に依存して変化する。

【0150】

ある特定の実施形態では、本発明は、二重特異性式の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0151】

ある特定の実施形態では、本発明は、細胞において標的タンパク質を分解する際に使用するための二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0152】

ある特定の実施形態では、標的タンパク質を分解する方法であって、治療有効量の二重特異性化合物又は薬学的に許容される塩を細胞に投与することを含み、化合物が標的タンパク質を分解するのに有効である方法。

【0153】

ある特定の実施形態では、本発明は、SMARCA2及び/又はSMARCA4が役割を果たす疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0154】

ある特定の実施形態では、本発明は、SWI/SNF変異が役割を果たす疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0155】

ある特定の実施形態では、標的タンパク質は、SMARCA2、SMARCA4、及び/又はPB1である。

【0156】

ある特定の実施形態では、標的タンパク質複合体は、細胞中のSWI/SNFである。

【0157】

ある特定の実施形態では、SMARCA2又はSMARCA4に依存する疾患又は障害

10

20

30

40

50

は、がんを含む。

【0158】

ある特定の実施形態では、SWI / SNF複合体に依存する疾患又は障害は、がんを含む。

【0159】

本発明の化合物を単独で、又は少なくとも1つの追加の抗がん剤と組み合わせてのいずれか治療され得る例示的ながんとしては、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、肝細胞がん及び腎細胞がん、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺及び胃のがん；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫；髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；大腸がん、乳がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、肺がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、星状細胞腫、食道がん、脾臓がん、胃がん、肝臓がん、結腸がん、黒色腫；がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形がん腫が挙げられる。

10

【0160】

ある特定の実施形態では、本開示による化合物を使用して治療され得るがんとしては、例えば、T系統急性リンパ芽球性白血病（T - ALL）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T - LL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、B前駆細胞ALL、B前駆細胞リンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL及びフィラデルフィア染色体陽性CMLが挙げられる。

20

【0161】

ある特定の更なる実施形態では、がんは、SMARCA2及び/又はSMARCA4依存性がんである。

【0162】

ある特定の実施形態では、本発明は、SMARCA2及び/又はSMARCA4に依存する疾患又は障害ががんである場合に使用するための二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0163】

本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを処置するために、単独で、又は医学的療法と組み合わせて投与することができる。医学療法としては、例えば、手術及び放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、全身放射性同位体）が挙げられる。

30

【0164】

他の態様では、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを治療するために、単独で、又は1つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0165】

他の方法では、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体剤のアゴニストと組み合わせて投与することができる。

40

【0166】

他の方法では、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体剤のアンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0167】

他の方法では、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、抗増殖剤と組み合わせて投与することができる。

【0168】

併用療法

がん及び他の増殖性疾患を治療するために、本発明の化合物は、化学療法剤、核内受容

50

体のアゴニスト若しくはアンタゴニスト、又は他の抗増殖剤と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物はまた、外科手術又は放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、及び全身放射性同位元素）などの薬物療法と組み合わせて使用することもできる。好適な化学療法剤の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、オールトランスレチノイン酸、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベンダムスチン、ベパシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロハラビン、シクロホスファミド、シカラビン、ダカルバジン、ダクチノミシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフテイトックス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エキスメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロクスリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、酢酸ヒスレリン、酢酸イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、マイトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、パノピノスタット、パニツムマブ、ペガスパガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキシソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ポリノスタット及びゾレドロン酸のいずれかが挙げられる。

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、エピジェネティック制御因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用することができる。エピジェネティック制御因子の例としては、プロモドメイン阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、及びDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤が挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としては、例えば、ポリノスタットが挙げられる。ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、PRMT5、PRMT1及びPRMT4などのタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（PRMT）の阻害剤が挙げられる。DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、DNMT1及びDNMT3の阻害剤が挙げられる。

【0170】

がん及び他の増殖疾患を治療するために、本発明の化合物は、JAKキナーゼ阻害剤（例えば、ルキシソリチニブ）、P13K-デルタ選択的及び広域スペクトルP13K阻害剤を含むPI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、CDK4/6阻害剤及びCDK9阻害剤を含むサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）、HDAC阻害剤（例えば、パノピノスタット、ポリノスタット）、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、プロモ及びエキストラ末端ファミリーメンバー（BET）阻害剤、BTK阻害剤（例えば、イブルチニブ、アカラブルチニブ）、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクス

）、二重 B C L 2 ファミリー阻害剤（例えば、B C L 2 / B C L x L ）、P A R P 阻害剤、F L T 3 阻害剤、又は L S D 1 阻害剤を含む標的療法と組み合わせて使用することができる。

【 0 1 7 1 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P D - 1 の阻害剤、例えば、抗 P D - 1 モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ（M K - 3 4 7 5 としても知られる）、又は P D R 0 0 1 である。いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 モノクローナル抗体は、ニボルマブ又はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗 P D 1 抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P D - L 1 の阻害剤、例えば、抗 P D - L 1 モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又は B M S - 9 3 5 5 5 9 である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C T L A - 4 の阻害剤、例えば、抗 C T L A - 4 抗体である。いくつかの実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体は、イピリムマブである。

10

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、又は免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（C Y ）、メルファラン（M E L ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（D E X ）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドマイド（L E N ）又はボマリドミド（P O M ）である。

20

【 0 1 7 3 】

本発明の化合物は、文献で公知の多数の調製反応を用いて調製することができる。以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般的なガイダンスを提供する。当業者は、本発明の様々な化合物を調製するために、有機化学の一般的知識を使用して、スキームに示される調製を改変又は最適化することができることを理解するであろう。本発明の化合物を調製するための例示的な合成方法が、以下のスキームにおいて提供される。

【 0 1 7 4 】

以下の実施例は、本開示内で説明される概念のいくつかを説明するために提供される。本実施例は実施形態を提供するとみなされるが、本明細書に記載されるより一般的な実施形態を限定するとみなされるべきではない。

30

【 実施例 】

【 0 1 7 5 】

一般的合成手順

本明細書に記載の化合物は、以下の合成スキーム及び一般的な合成手順に従って調製され得る。

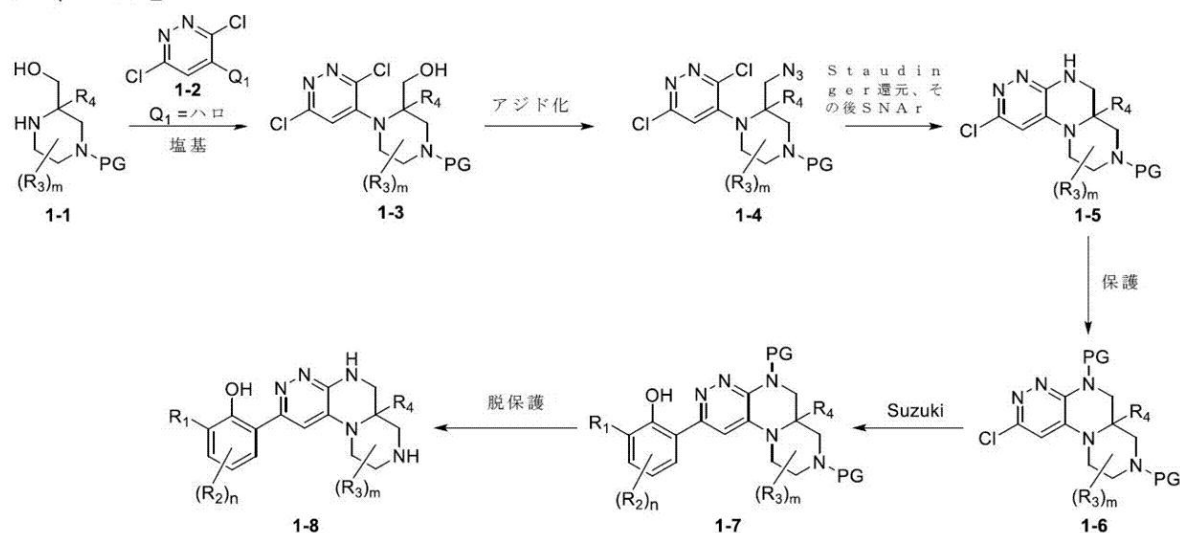
【 0 1 7 6 】

40

50

【化 8】

スキーム 1



10

$R_4 = H$ である式(1-8)の化合物は、スキーム1に記載の経路に従って作製することができる。塩基(例えば、 Cs_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 $DIPEA$)の存在下、高い室温で、 $R_4 = H$ である市販の出発材料1-1と $Q_1 = Cl$ 、 Br である化合物1-2との間の S_NAr 反応により、アルコール1-3を得る。 PPh_3 / $DIAD$ / $DPPA$ を用いた処理の際の化合物1-3のアジ化により、化合物1-4を得る。高温での PPh_3 、続いて塩基(例えば、 Cs_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 $DIPEA$)の存在下での S_NAr を用いた処理の際の化合物1-4のStaudinger還元により、化合物1-5を得る。 $-NH$ 基を適切な基(例えば、 Boc 、 SEM 、 Bn など)で保護すると、化合物1-6を得ることができ、これを適切なボロン酸又はエステル(例えば、2-ヒドロキシフェニルボロン酸)を使用して、標準的なSuzuki条件下で(例えば、限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、又はジクロロメタン及び塩基(例えば、炭酸塩塩基)との錯体である[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)などのパラジウム触媒の存在下で)、化合物1-7に変換することができる。保護基の除去により、化合物1-8を得ることができる。

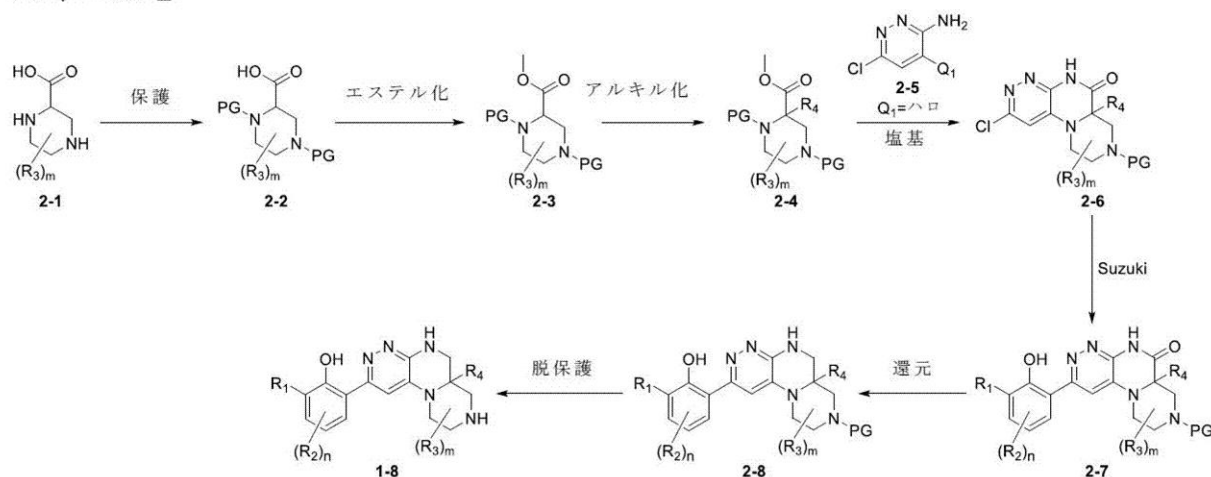
20

30

【0177】

【化 9】

スキーム 2



40

$R_4 \neq H$ である式(1-8)の化合物は、スキーム2に記載の経路に従って作製することができる。適切な基(例えば、 Boc 、 SEM 、 Bn など)による市販の出発材料2-

50

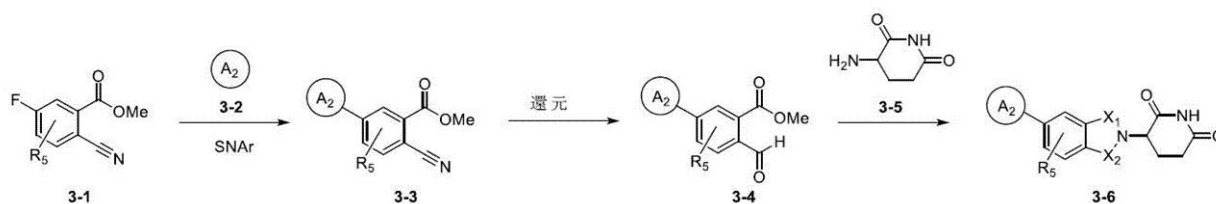
1の-NH基の保護により、化合物2-2を得ることができる。塩基（例えば、 Cs_2CO_3 、 NaHCO_3 、 DIPEA ）の存在下での化合物2-2のエステル化により、化合物2-3を得る。 LiHMDS 及び求電子剤（例えば、 MeI ）を用いた逐次処理の際の化合物2-3のアルキル化により、 $\text{R}_4 \neq \text{H}$ の化合物2-4が生じる。塩基（例えば、 Cs_2CO_3 、 NaHCO_3 、 DIPEA ）の存在下、高温で、 $\text{Q}_1 = \text{Cl}$ 、 Br である、化合物2-4と化合物2-5との間のワンポットアミド形成、選択的脱保護、及び $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ を行うことにより、化合物2-6を得る。適切なボロン酸又はエステル（例えば、2-ヒドロキシ-フェニルボロン酸）を使用して標準的な Suzuki 条件下（例えば、限定されないが、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、又はジクロロメタン及び塩基（例えば、炭酸塩塩基）との錯体である[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）などのパラジウム触媒の存在下で）、化合物2-6を化合物2-7に変換することができる。 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の存在下、高温で、化合物2-7を還元することにより、化合物2-8を得る。保護基の除去により、化合物1-8を得ることができる。

10

【0178】

【化10】

スキーム3



20

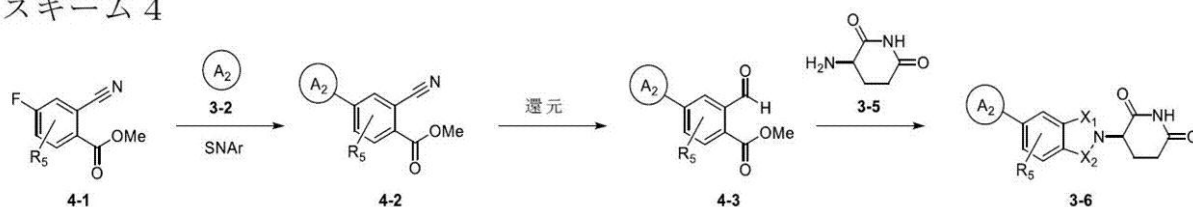
$\text{X}_1 = \text{CO}$ 及び $\text{X}_2 = \text{CH}_2$ の式3-6の中間体は、スキーム3に記載の経路に従って合成することができる。3-1と3-2との間の $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ （例えば、 DIPEA ）により、化合物3-3を得ることができる。3-3におけるシアノの還元を適切な条件（例えば、ラネーニッケル）下で達成して、3-4を得ることができる。3-5を用いた3-4の還元的アミノ化及び環化（例えば、 DIPEA 、続いて AcOH 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）により、 A_2 及び R_5 が上で定義したものである3-6を得る。

30

【0179】

【化11】

スキーム4



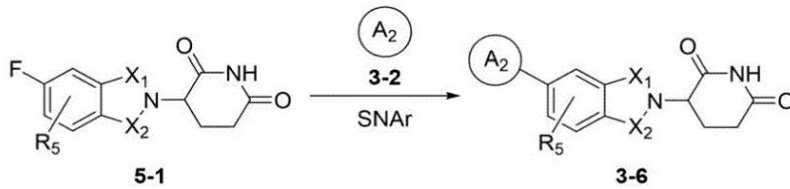
$\text{X}_1 = \text{CH}_2$ 及び $\text{X}_2 = \text{CO}$ の式3-6の中間体は、スキーム4に記載の経路に従って合成することができる。4-1と3-2との間の $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ （例えば、 DIPEA ）により、化合物4-2を得ることができる。4-2におけるシアノの還元を適切な条件（例えば、ラネーニッケル）下で達成して、4-3を得ることができる。3-5を用いた4-3の還元的アミノ化及び環化（例えば、 DIPEA 、続いて AcOH 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）により、 A_2 及び R_5 が上で定義したものである3-6を得る。

40

【0180】

【化 1 2】

スキーム 5



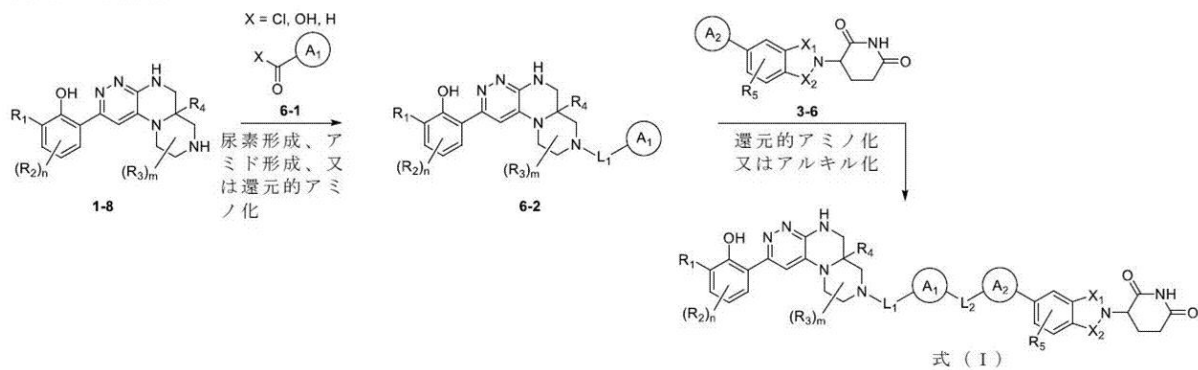
$X_1 = CO$ 及び $X_2 = CO$ の式 3 - 6 の中間体は、スキーム 5 に記載の経路に従って合成することができる。5 - 1 と 3 - 2 との間の S_NAr (例えば、 $DIPEA$) により、 A_2 及び R_5 が上に定義したものである化合物 3 - 6 を得ることができる。

10

【0 1 8 1】

【化 1 3】

スキーム 6



20

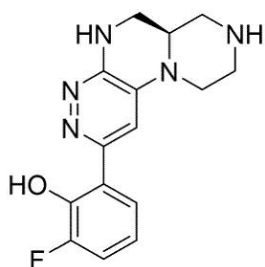
式 (I) の化合物は、スキーム 6 に記載の経路に従って作製することができる。尿素形成 (例えば、 $DIPEA$)、アミド形成 (例えば、 $HATU$)、又は還元的アミノ化 (例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム) のいずれかを介した 1 - 8 と 6 - 1 との間のカップリングにより、化合物 6 - 2 を得ることができる。続いて還元的アミノ化 (例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム) 又はアルキル化 (例えば、 $DIPEA$) のいずれかにより 6 - 2 を 3 - 6 ($X_1, X_2 = CH_2$ 又は CO) をカップリングすることにより、式 (I) の化合物を得る。

30

【0 1 8 2】

中間体 1 : (R) - 2 - フルオロ - 6 - (6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール

【化 1 4】



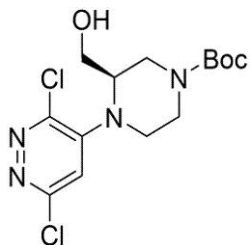
40

【0 1 8 3】

ステップ 1 : (R) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

50

【化 1 5】

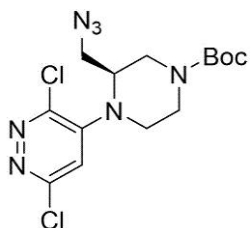


DMF (24.0 mL) 中の 3, 4, 6 - トリクロロピリダジン (5.70 g、31.1 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.95 mL、34.2 mmol) 及び (R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7.10 g、32.8 mmol) を加えた。反応物を 80 で一晩撹拌した。反応物を 45 に冷却し、水 (17.0 mL) を緩徐に加えた。得られた透明溶液を、沈殿物が形成されるまで 35 で 30 分間撹拌した。別の分量の水 (23.0 mL) を緩徐に投入し、混合物を 0 で更に 1 時間撹拌した。混合物を濾過し、得られた固体を水で洗浄し、収集し、真空乾燥させて、オフホワイト色固体状の (R) - 4 - (3, 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (8.50 g、収率 75%) を得た。C₁₄H₂₁Cl₂N₄O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 363.1；実測値：363.1。

【0184】

ステップ 2：(R) - 3 - (アジドメチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 6】

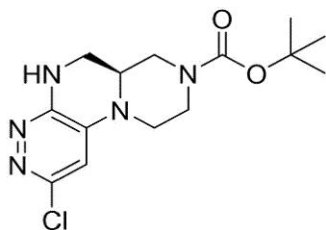


THF (150 mL) 中の (R) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5.45 g、15.0 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (4.72 g、18.0 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.54 mL、18.0 mmol) 及びアジ化ジフェニル - ホスホリル (3.90 mL、18.0 mmol) を 0 で加えた。次いで、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン溶液及び水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮して、粗 (R) - 3 - (アジドメチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (19.4 g) を得て、これを更に精製せずに使用した (LCMS により純度 30%)。C₁₄H₂₀Cl₂N₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 388.1；実測値：388.0。

【0185】

ステップ 3：(S) - 2 - クロロ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 17】

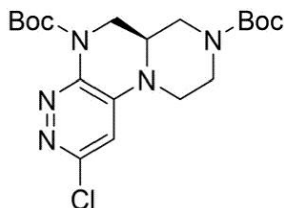


トリフェニルホスフィン (4.94 g、18.8 mmol) を、THF (200 mL) 中の粗 (R) - 3 - (アジドメチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20.3 g、15.7 mmol、純度 30%) の攪拌した溶液に加えた。得られた溶液を 60 で 3 時間攪拌した。水 (20.0 mL) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (8.20 mL、47.1 mmol) を連続して加えた。20 時間後、反応混合物を EtOAc (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。水層を分離させ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物を、0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン の勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト色固体状の (S) - 2 - クロロ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (3.10 g、収率 60%) を得た。C₁₄H₂₁ClN₅O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 326.1; 実測値: 326.2.

【0186】

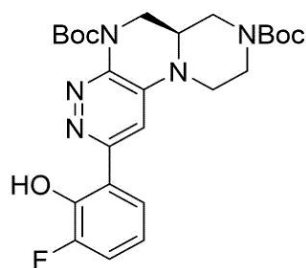
ステップ 4: (R) - 2 - クロロ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

【化 18】



DCM (120 mL) 中の (S) - 2 - クロロ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (3.10 g、9.52 mmol) の攪拌した溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (6.23 g、28.6 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1.16 g、9.52 mmol) を室温に加えた。1 時間後、反応物を DCM (120 mL) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (50.0 mL) で希釈した。更に 1 時間後、水層を分離させ、DCM で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン溶液及び水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物を、50% の EtOAc / ヘキサンで溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - 2 - クロロ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (3.90 g、収率 96%) を得た。C₁₉H₂₉ClN₅O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 426.2; 実測値: 426.3.

【化 19】



【0187】

10

ステップ5：(R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル

(R)-2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(1.20g、2.82mmol)、(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(659mg、4.23mmol)、炭酸セシウム(2.02g、6.20mmol)、及びXPhos Pd G2(333mg、0.420mmol)の混合物を脱気した。1,4-ジオキサン(10mL)及び水(1.30mL)を加えた後、反応物を80℃で6時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮した。混合物を、0~45%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(1.10g、収率78%)を得た。 $C_{25}H_{33}FN_5O_5[M+H]^+$ に対するLCMS計算値： $m/z = 502.3$ ；実測値： 502.1 。

20

【0188】

ステップ6：(R)-2-フルオロ-6-(6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-2-イル)フェノール

30

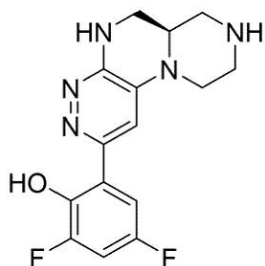
1,4-ジオキサン(4.00mL)中のHClの4N溶液を、DCM(10.0mL)中の(R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(1.10g、2.12mmol)の溶液に滴加した。反応物を5時間室温で撹拌した。反応物を減圧濃縮して、オフホワイト色固体状の(R)-2-フルオロ-6-(6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-2-イル)フェノール、ジヒドロクロリド(602mg、収率73%)を得た。 $C_{15}H_{17}FN_5O[M+H]^+$ に対するLCMS計算値： $m/z = 302.1$ ；実測値： 302.0 。

【0189】

40

中間体2：(R)-2,4-ジフルオロ-6-(6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-2-イル)フェノール

【化 2 0】

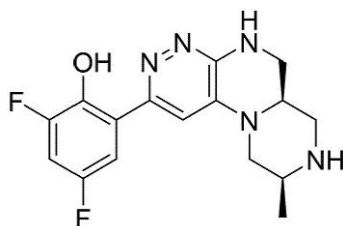


表題化合物を、中間体 1 について記載した手順と類似の手順を、ステップ 5 の (3 - フ
ルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸を (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフ
ェニル) ボロン酸で置き換えて使用し、調製した。C₁₅H₁₆F₂N₅O [M + H]⁺
に対する L C M S 計算値 : m / z = 320 . 1 ; 実測値 : 320 . 0

【0190】

中間体 3 : 2, 4 - ジフルオロ - 6 - ((6aR, 9S) - 9 - メチル - 6, 6a, 7,
8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 -
c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール

【化 2 1】

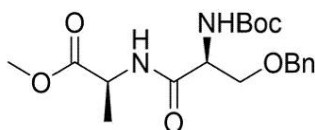


20

【0191】

ステップ 1 : O - ベンジル - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリル - L -
アラニン酸メチル

【化 2 2】



30

D C M (451 mL) 中の O - ベンジル - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L
- セリン (20 . 0 g、67 . 7 mmol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和
物 (11 . 0 g、81 . 3 mmol) の攪拌した懸濁液に、N, N - ジイソプロピルエチ
ルアミン (14 . 2 mL、81 . 3 mmol) を 0 で加えた。1 - エチル - 3 - [3 -
ジメチルアミノプロピル] カルボジイミドヒドロクロリド (15 . 6 g、81 . 3 mmol)
を反応混合物に加え、0 で 15 分間攪拌した。D M F (30 mL) 中のアラニンメ
チルエステルヒドロクロリド (11 . 3 g、81 . 3 mmol) 及び N, N - ジイソプロ
ピルエチルアミン (14 . 2 mL、81 . 3 mmol) の溶液を、0 で 5 分かけて反応
混合物に滴加した。反応物を室温に加温し、3 時間攪拌した。水 (500 mL) を加え、
水相を D C M (300 mL × 3) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し
、減圧濃縮した。残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシ
リカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、O - ベンジル - N - (t
ert - ブトキシカルボニル) - L - セリル - L - アラニン酸メチル (26 . 1 g、収率
99 . 0 %) を得た。C₁₉H₂₉N₂O₆ (M + H)⁺ に対する L C M S 計算値 : m /
z = 381 . 2 ; 実測値 : 381 . 0 .

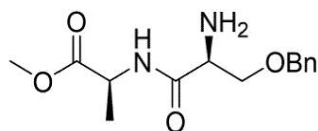
40

【0192】

ステップ 2 : O - ベンジル - L - セリル - L - アラニン酸メチル

50

【化 2 3】



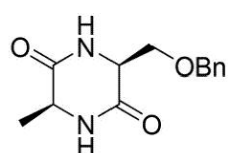
DCM (260 mL) 中の O - ベンジル - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリル - L - アラニン酸メチル (26.1 g、68.6 mmol) の溶液に、TFA (51.4 mL、672 mmol) を室温で加えた。反応物を 3 時間撹拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を介して pH 7 ~ pH 8 に塩基性化した。水相を DCM (100 mL × 3) で抽出し、有機層を飽和ブライン溶液 (100 mL × 1) で洗浄した。合わせた有機相を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物を更に精製することなく次のステップで直接使用して、粗 O - ベンジル - L - セリル - L - アラニン酸メチル (16.9 g) を得た。C₁₄H₂₁N₂O₄ (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 281.2；実測値：281.0。

10

【0193】

ステップ 3：(3S, 6S) - 3 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 6 - メチルピペラジン - 2, 5 - ジオン

【化 2 4】



20

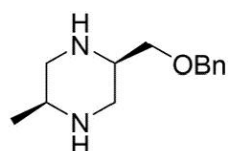
1, 4 - ジオキサン (169 mL) 中の粗 O - ベンジル - L - セリル - L - アラニン酸メチル (16.9 g、60.3 mmol) の溶液を、100 で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却すると、白色固体が沈殿した。白色沈殿物を濾過し、収集し、冷 MTBE (100 mL) で洗浄して、(3S, 6S) - 3 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 6 - メチルピペラジン - 2, 5 - ジオン (11.0 g、収率：73.0% 収率) を得た。計算値 C₁₃H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺ に対する LCMS：m/z = 249.1；実測値：249.2。

30

【0194】

ステップ 4：(2R, 5S) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルピペラジン

【化 2 5】



THF (201 mL) 中の (3S, 6S) - 3 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 6 - メチルピペラジン - 2, 5 - ジオン (9.00 g、36.3 mmol) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (27.5 mL、290 mmol) を、氷水浴に置きながら加えた。反応物を室温に加温し、60 で一晩撹拌した。反応物を氷水浴上で冷却し、MeOH を緩徐に加えた (200 mL)。反応混合物を室温に加温し、1N HCl 水溶液を滴加して、pH 約 3 にした。混合物を 50 で 3 時間撹拌した。反応混合物を、1N NaOH 水溶液を滴加することで pH 12 に塩基性化し、CHCl₃ (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物を、更に精製することなく次のステップで直接使用して、粗 (2R, 5S) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルピペラジン (9.80 g) を得た。C₁₃H₂₁N₂O (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 221.2；実測値：221.2。

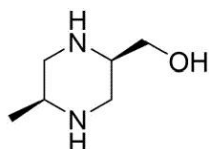
40

50

【 0 1 9 5 】

ステップ5：((2R, 5S) - 5 - メチルピペラジン - 2 - イル)メタノール

【化26】



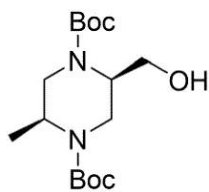
DCM (445 mL) 中の粗((2R, 5S) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルピペラジン (9.80、44.5 mmol) の溶液に、DCM 中の BCl_3 (178 mL、178 mmol) の 1 M 溶液を -78 で加えた。反応物を室温に緩徐に加熱し、一晚撹拌した。反応物を氷水浴上で冷却し、MeOH (200 mL) を緩徐に加えた。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させた。残留物を、更に精製することなく次のステップで直接使用して、粗((2R, 5S) - 5 - メチルピペラジン - 2 - イル)メタノール (9.0 g) を得た。 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O} (\text{M} + \text{H})^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 131.1$ ；実測値：131.0。

10

【 0 1 9 6 】

ステップ6：(2R, 5S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1, 4 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

【化27】



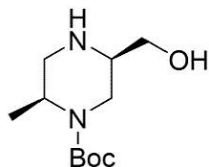
DCM (376 mL) 中の粗((2R, 5S) - 5 - メチルピペラジン - 2 - イル)メタノール (9.00 g、69.1 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (120 mL、864 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル (45.3 g、207 mmol) を 0 で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮乾固させた。残留物を更に精製することなく次のステップで直接使用して、粗(2R, 5S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1, 4 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (24.0 g) を得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5 (\text{M} + \text{H})^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 331.2$ ；実測値：331.0。

30

【 0 1 9 7 】

ステップ7：(2S, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化28】



EtOH (78.5 mL) 中の粗(2R, 5S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1, 4 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (14.0 g、42.4 mmol) の溶液に、水 (78.5 mL) 中の NaOH (8.50 g、212 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 80 で一晚撹拌した。反応物を室温に冷却し、1 N HCl 水溶液を滴加することで pH 約 9 にした。水相を CHCl_3 (100 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 10 % の DCM / MeOH (0.1 % トリエチルアミンを含む) の勾配で溶出させるフ

40

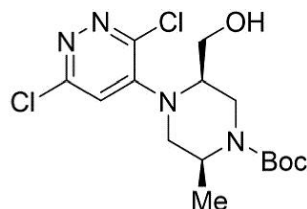
50

ラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.70 g、収率 28%) を得た。C₁₁H₂₃N₂O₃ (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 231.2 ; 実測値 : 231.1 .

【0198】

ステップ 8 : (2S, 5R) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 29】



10

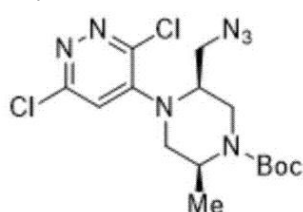
DMF (1.75 mL) 中の 3, 4, 6 - トリクロロピリダジン (406 mg、2.21 mmol) の溶液に、DMF (1.75 mL) 中の N - N - ジイソプロピルエチルアミン (0.59 mL、3.39 mmol) 及び (2S, 5R) - 5 - (ヒドロキシ - メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、1.30 mmol) を室温に加えた。反応物を 80 で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、水 (15.0 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、10 ~ 100% の EtOAc / ヘプタンで溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色粘稠油状の (2S, 5R) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (408 mg、収率 83%) を得た。C₁₅H₂₃Cl₂N₄O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 377.1 ; 実測値 : 377.0 .

20

【0199】

ステップ 9 : (2S, 5R) - 5 - (アジドメチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 30】



30

THF (35 mL) 中の (2S, 5R) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.70 g、7.16 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.63 g、10 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.97 mL、10 mmol) を 0 で緩徐に加えた。反応混合物を 0 で 10 分間撹拌した後、ジフェニルホスホリルアジド (2.76 g、10 mmol) を緩徐に加えた。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応物を減圧濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15.0 mL) を加えた。混合物を EtOAc (15 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を、10 ~ 50% の EtOAc / ヘプタンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の (2S, 5R) - 5 - (アジドメチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.00 g、収率 70%) を得た。C₁₅H₂₂Cl₂N₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 402.1

40

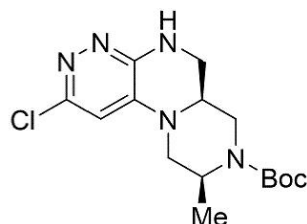
50

; 実測値: 401.8.

【0200】

ステップ10: (6aS, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸tert - ブチル

【化31】



10

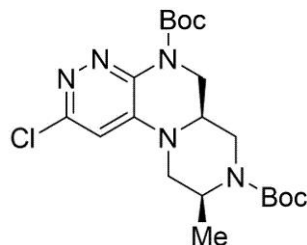
THF (45.0 mL) 中のトリフェニルホスフィン (5.50 g、20.8 mmol) 及び (2S, 5R) - 5 - (アジド - メチル) - 4 - (3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (7.00 g、17.3 mmol) の溶液を、60 で3時間加熱した。水 (4.50 mL) 及びN - N - ジイソプロピル - エチルアミン (9.00 mL、51.9 mmol) を加え、反応混合物を60で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留油を水 (40.0 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、10 ~ 100 %のEtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体状の (6aS, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸tert - ブチル (1.50 g、収率26%) を得た。C₁₅H₂₃ClN₅O₂ [M + H]⁺ に対するLCMS計算値: m/z = 340.2; 実測値: 340.0.

20

【0201】

ステップ11: (6aR, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

【化32】



DCM (24.0 mL) 中の (6aS, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸tert - ブチル (1.50 g、4.41 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (1.23 mL、8.83 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル (1.35 g、6.18 mmol) に0 で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。出発材料は完全に消費されず、4 - ジメチルアミノピリジン (54.0 mg、0.440 mmol) 及び追加の二炭酸ジ - tert - ブチル (675 mg、3.09 mmol) を加えた。反応物を室温で3時間更に撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (30.0 mL) を加え、水相をDCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、10 ~ 50 %のEtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白

40

50

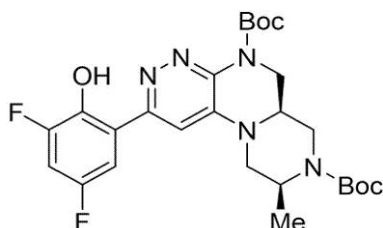
色固体状の (6aR, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (1.10 g、収率 57%) を得た。C₂₀H₃₁ClN₅O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 440.2 ; 実測値 : 440.1 .

【0202】

ステップ 12 : (6aR, 9S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

10

【化33】



(6aR, 9S) - 2 - クロロ - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (420 mg、0.950 mmol)、(3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - ボロン酸 (199 mg、1.15 mmol)、炭酸セシウム (622 mg、1.91 mmol)、及び XPhos Pd G2 (150 mg、0.190 mmol) の混合物を脱気した。1, 4 - ジオキサン (4.00 mL) 及び水 (0.500 mL) を加えた後、反応物を 80 で一晩撹拌した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサンの勾配、続いて 15% の MeOH / DCM で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(6aR, 9S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (380 mg、収率 75%) を得た。C₂₆H₃₄F₂N₅O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 534.3 ; 実測値 : 534.2 .

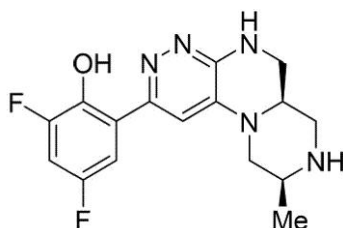
20

30

【0203】

ステップ 13 : 2, 4 - ジフルオロ - 6 - ((6aR, 9S) - 9 - メチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール

【化34】



40

DCM (1.00 mL) 中の (6aR, 9S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (200 mg、0.370 mmol) の溶液を、1, 4 - ジオキサン (2.00 mL、64.7 mmol) 中の 4N HCl 溶液により室温で 1 時間処理し

50

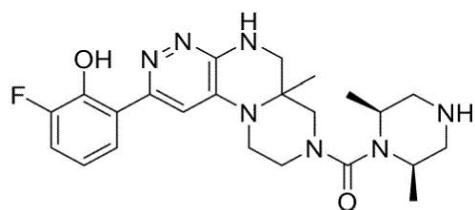
た。混合物を減圧濃縮して、HCl塩の2,4-ジフルオロ-6-((6aR,9S)-9-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-2-イル)フェノール(120mg、収率79%)を得た。材料を更に精製することなく使用した。 $C_{16}H_{18}F_2N_5O[M+H]^+$ に対するLCMS計算値： $m/z = 334.2$ ；実測値：334.1。

【0204】

中間体4：((2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン(異性体1)

10

【化35】

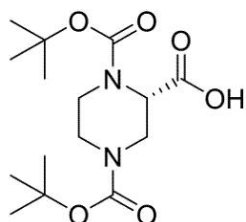


【0205】

ステップ1：(S)-1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸

20

【化36】



水(4.92mL)と1,4-ジオキサン(19.7mL)との混合物中の(S)-ピペラジン-2-カルボン酸；ジヒドロクロリド(2.50g、12.3mmol)の溶液に、水(3.00mL)中の水酸化ナトリウム(3.64mL、47.3mmol)を加え、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(5.64g、25.9mmol)を0で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。イミダゾール(838mg、12.3mmol)を加え、反応物を室温で20分間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機物を1N HCl水溶液(4×25mL)及び飽和ブライン溶液(1×25mL)で洗浄した。合わせた有機物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、白色固体状の粗(S)-1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(4.07g)を得た。材料を、更に精製することなく次のステップで使用した。

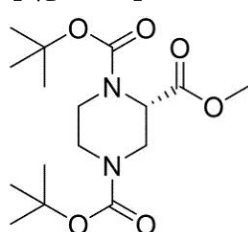
30

【0206】

ステップ2：2-メチル(S)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-tert-ブチル

40

【化37】



ヨードメタン(0.283mL、4.55mmol)を、DMF(10.1mL)中の

50

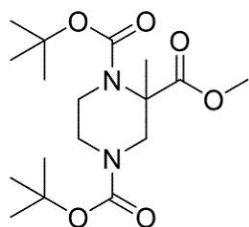
(S) - 1, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸 (1.00 g、3.03 mmol) 及び炭酸カリウム (545 mg、3.94 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応物を室温に加温し、2 時間撹拌した。反応混合物を NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチし、水で希釈した。水相を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機物を飽和ブライン溶液 (1 × 25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗 2 - メチル (S) - ピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (2.14 g) を得た。材料を、更に精製することなく次のステップで使用した。C₇H₁₃N₂O₄ [M + H - C₉H₁₆O₂]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 189.1；実測値：189.0。

【0207】

10

ステップ 3：2 - メチル 2 - メチルピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (ラセミ混合物)

【化 38】



20

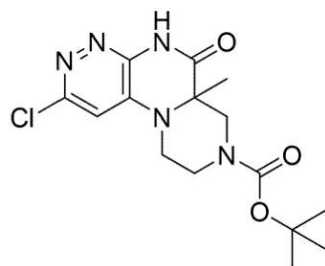
LiHMDS (7.14 mL、7.14 mmol) を、THF 中の 2 - メチル (S) - ピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (2.14 g) の溶液に -78 で加えた。反応物を 2 時間 -78 で撹拌した。ヨードメタン (741 μL、11.9 mmol) を加え、反応物を室温に加温し、一晩撹拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和ブライン溶液 (1 × 25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、透明油状の 2 - メチル 2 - メチルピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (2.10 g、収率 98 %) を得た。C₈H₁₅N₂O₄ [M + H - C₉H₁₆O₂]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 203.1；実測値：203.1。

30

【0208】

ステップ 4：2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (ラセミ混合物)

【化 39】



40

DCM (43.6 mL) 中の 2 - メチル 2 - メチルピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (2.50 g、7.26 mmol) の溶液に、DMF (436 μL) 及び塩化オキサリル (1.87 mL、21.8 mmol) を慎重に加えた。混合物を室温で 30 分間撹拌した。揮発物を減圧除去し、DMF (13.1 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.32 mL、36.3 mmol)、及び 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (3.03 g、14.5 mmol) を順次加

50

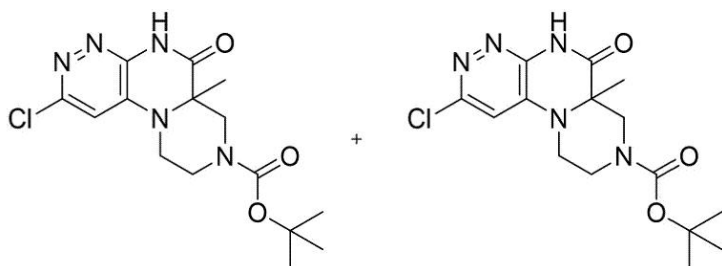
えた。得られた混合物を 120 で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和ブライン溶液 (30 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄褐色固体状の 2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (929 mg、収率 36 %) を得た。C₁₅H₂₁ClN₅O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 354.1 ; 実測値 : 354.1.

【0209】

10

ステップ 5 : 2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1 及び 2) のキラル分離

【化 40】



20

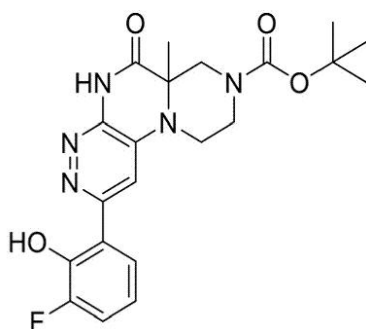
2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、0.339 mmol) のラセミ混合物を、キラル分離 (Lux Cellulose - 2 カラム、20 mL / 分の 10 : 90 ヘキサン / IPA : MeOH (1 : 1)) に供して、2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (55 mg、収率 46 %、ピーク A、異性体 1) 及び 2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (45 mg、収率 38 %、ピーク B、異性体 2) を得た。C₁₅H₂₁ClN₅O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 354.1 ; 実測値 : 354.1.

30

【0210】

ステップ 6 : 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)

【化 41】



40

1, 4 - ジオキサン (1.41 mL) と水 (0.141 mL) との混合物中の、2 - クロロ - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H -

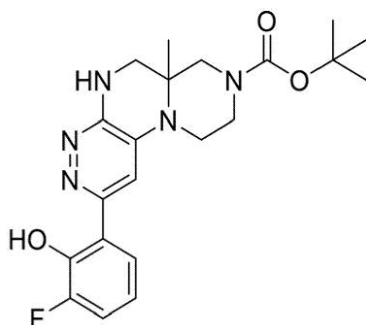
50

ピラジノ[1', 2': 4, 5] - ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (ピーク A、異性体 1) (55.0 mg、0.155 mmol)、ジクロロメタンとの錯体である[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) (38.1 mg、46.6 μL)、3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (72.7 mg、0.466 mmol)、及び炭酸カリウム (107 mg、0.777 mmol) の溶液を、窒素で 5 分間パージした。反応物を 90 で 2 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 10 % の MeOH / DCM の勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (47.5 mg、収率 71 %) を得た。C₂₁H₂₅FN₅O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 430.2；実測値：430.1。

【0211】

ステップ 7：2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)

【化 42】



20

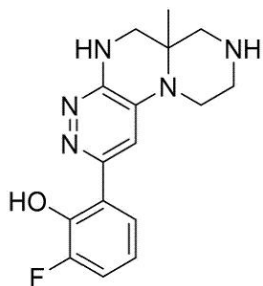
THF (559 μL、559 μmol) 中の BH₃ の 1 N 溶液を、THF (1.12 mL) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (50.0 mg、112 μmol) の溶液に室温に加えた。反応物を 60 に加熱し、24 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、MeOH (10 mL) で慎重に希釈した後、80 で 10 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、DCM で希釈し、有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 20 % の MeOH / DCM の勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (12.0 mg、収率 26 %) を得た。C₂₁H₂₇FN₅O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 416.2；実測値：416.2。

40

【0212】

ステップ 8：2 - フルオロ - 6 - (6a - メチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 2 - イル)フェノール (異性体 1)

【化 4 3】



10

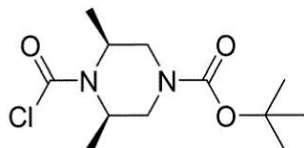
中間体 3、ステップ 13 について記載した手順と類似した手順を、2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) で (6aR, 9S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 9 - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルで置き換えて使用し、表題化合物を調製した。C₁₆H₁₉FN₅O [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 316.2; 実測値: 316.1.

20

【0213】

ステップ 9: (3R, 5S) - 4 - (クロロカルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 4 4】



DCM (15.0 mL) 中のトリホスゲン (2.24 g、7.54 mmol) の溶液を、DCM (25.0 mL) 中の (3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.15 g、10.1 mmol) 及びピリジン (1.22 mL、15.1 mmol) の溶液に 0 で慎重に滴加した。反応物を室温に加熱し、2 時間撹拌した。完了したら、反応混合物を、氷上で 1N HCl 水溶液 (150 mL) に注ぎ、15 分間撹拌した。有機相を分離させ、水相を DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和ブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 10 % の酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体状の (3R, 5S) - 4 - (クロロカルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.66 g、収率 60 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.40 (s, 2H), 4.15 - 3.77 (d, J = 18 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.40 - 1.27 (d, J = 12 Hz, 6H).

40

【0214】

ステップ 10: ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ((R) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1)

DCM (1.00 mL) 中のトリエチルアミン (19.4 μL、139 μmol) 及び (3R, 5S) - 4 - (クロロカルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (12.8 mg、46.4 μmol) を、DCM (1.15 mL)

50

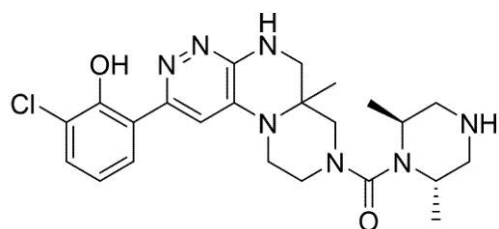
中の 2 - フルオロ - 6 - (6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール ; ジヒドロクロリド (異性体 1 , 9 . 00 mg , 20 . 0 μ mol) の溶液に加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。水相を DCM で抽出し、合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を DCM (1 . 15 mL) に溶解させ、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (53 . 2 μ L , 0 . 695 mmol) を加え、反応物を 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、粗残留物を分取 HPLC (Waters CSH - C18 , 5 μ M , 30 $\times$ 100 mm , 5 分かけて 6 . 1 ~ 26 . 1 % の MeCN / 水 (0 . 1 % TFA を含む)) により精製して、油状の表題化合物の TFA 塩 (3 . 00 mg , 収率 19 %) を得た。C₂₃H₃₁FN₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 456 . 2 ; 実測値 : 456 . 1 .

10

【 0 2 1 5 】

中間体 5 : (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2 S , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (異性体 1)

【 化 4 5 】



20

中間体 4、ステップ 1 ~ 10 について記載した手順と類似した手順を、ステップ 6 において (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸で 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸を置き換え、ステップ 9 において (3 R , 5 R) - 4 - (クロロカルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルで (3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを置き換えて使用し、表題化合物を調製した。C₂₃H₃₁ClN₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 472 . 2 ; 実測値 : 472 . 0 .

30

【 0 2 1 6 】

中間体 6 ~ 19 :

表 1 で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、中間体 4 の調製について記載した方法と類似した方法によって調製した。

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 中間体 6 ~ 19

中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
Int-6		((2S, 6R)-2, 6-ジメチル-ピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-イル) メタノン (異性体2)	456. 2	456. 1
Int-7		((2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-イル) メタノン (異性体の混合物)	456. 2	456. 1
Int-8		(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-イル) ((2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) メタノン (異性体の混合物)	474. 2	474. 0
Int-9		(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-イル) ((2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) メタノン (異性体1)	474. 2	474. 0

10

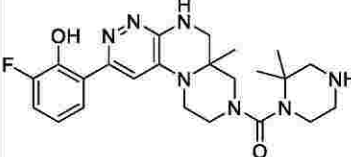
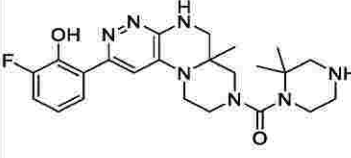
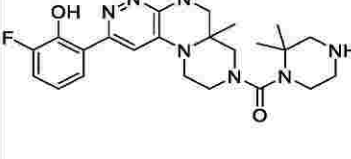
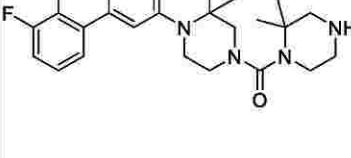
20

30

40

50

【表 1 - 2】

Int-10		(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン (異性体の混合物)	456.2	456.2
Int-11		(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン (異性体1)	456.2	456.2
Int-12		(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン (異性体2)	456.2	456.2
Int-13		(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル) (6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン (異性体の混合物)	470.3	470.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

Int-14		(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体の混合物)	474.2	474.0
Int-15		(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体1)	474.2	474.0
Int-16		(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体の混合物)	472.2	472.0
Int-17		(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体の混合物)	472.2	472.0

10

20

30

【表 1 - 4】

Int-18		((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン(異性体1)	456.3	456.1
Int-19		(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体の混合物)	488.3	488.1

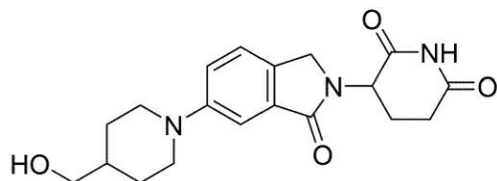
40

50

【 0 2 1 7 】

中間体 20 : 3 - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 4 6 】

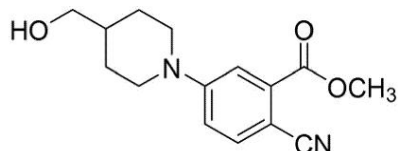


10

【 0 2 1 8 】

ステップ 1 : 2 - シアノ - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル

【 化 4 7 】



ジメチルスルホキシド (22 . 3 m L) 中の 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸メチル (2 . 00 g、11 . 2 m m o l) 及び 4 - ピペリジンメタノール (1 . 67 g、14 . 5 m m o l) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 . 83 m L、33 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 110 に加熱し、1 . 5 時間攪拌した。生成物混合物を E t O A c (100 m L) で希釈し、分液漏斗に移した。希釈した反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 m L × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、勾配 0 ~ 100 % の E t O A c / ヘキサンで溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の 2 - シアノ - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3 . 02 g、収率 98 %) を得た。C₁₅H₁₈N₂O₃ [M + H]⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 275 . 1 ; 実測値 : 275 . 1 .

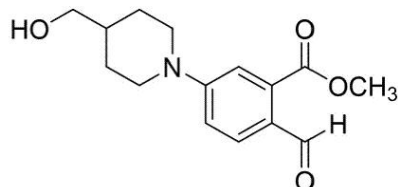
20

30

【 0 2 1 9 】

ステップ 2 : 2 - ホルミル - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル

【 化 4 8 】



ピリジン (26 . 3 m L) 中の、2 - シアノ - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (3 . 00 g、10 . 9 m m o l)、次亜リン酸ナトリウム水和物 (11 . 7 g、111 m m o l)、及び酢酸 (12 . 7 m L、222 m m o l) の溶液に、水 (28 . 0 m L) 中のラネーニッケル (1 . 97 g、33 . 6 m m o l) のスラリーを加えた。反応混合物を 70 に加熱し、8 時間攪拌した。生成物混合物をセライトで濾過し、セライトを E t O A c (50 m L × 2) で洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、水 (150 m L) で洗浄した。水層を E t O A c (75 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 100 % の E t O A c / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の 2 - ホルミル - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル)

40

50

）ピペリジン - 1 - イル）安息香酸メチル（2.31 g、76.0%）を得た。 $C_{15}H_{20}NO_4 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 278.1$ ；実測値：278.1.

【0220】

ステップ3：3 - （6 - （4 - （ヒドロキシメチル）ピペリジン - 1 - イル） - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン

DCM（48.8 mL）及びDMF（48.8 mL）中の2 - ホルミル - 5 - （4 - （ヒドロキシメチル）ピペリジン - 1 - イル）安息香酸メチル（2.40 g、8.65 mmol）の攪拌している溶液に、3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオンヒドロクロリド（1.85 g、11.3 mmol）、続いて、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（3.77 mL、21.6 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、酢酸（5.94 mL、104 mmol）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（5.50 g、26.0 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで緩徐に温まらせ、更に3時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）で希釈し、ガスの更なる発生が観察されなくなるまで、溶液を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化した。塩基性化した生成物混合物を濾過し、固体を水（10 mL × 2）で洗浄した。固体を収集し、真空乾燥させて、灰白色固体状の3 - （6 - （4 - （ヒドロキシメチル）ピペリジン - 1 - イル） - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン（1.95 g、63%）を得た。 $C_{19}H_{23}N_3O_4 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 358.2$ ；実測値：358.1.

中間体 21 ~ 26：

【0221】

表2で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、中間体20の調製について記載した方法と類似した方法によって調製した。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 中間体 21 ~ 26

中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
Int-21		3-(6-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	330.1	330.2
Int-22		3-(6-((3R,4R)-3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	376.2	376.0
Int-23		4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル	329.2	329.1
Int-24		3-(6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	344.2	344.1
Int-25		3-(6-(3,3-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	394.2	394.0
Int-26		3-(6-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	360.2	360.0

10

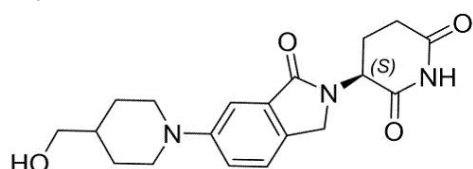
20

30

【0222】

中間体 27: (S)-3-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 49】



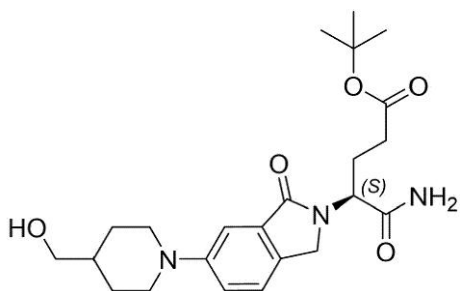
40

【0223】

ステップ 1: (S)-5-アミノ-4-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸 tert-ブチル

50

【化 5 0】



10

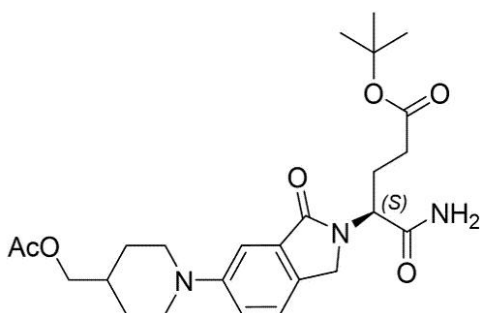
DCM (45 mL) 中の 2 - ホルミル - 5 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (3 . 0 g 、 1 0 . 8 2 mmol) の溶液に、H - Glu (Ot Bu) - NH₂ · HCl (2 . 8 4 g 、 1 1 . 9 mmol) 、酢酸 (1 . 2 4 mL 、 2 1 . 6 4 mmol) 、及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 0 7 mL 、 1 1 . 9 mmol) を投入した。反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した後、5 に冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 8 4 0 g 、 3 . 9 7 mmol) を 5 で少量ずつ投入した後、室温で一晩撹拌した。DCM (4 5 mL) で希釈した後、反応物を、更なる発泡が観察されなくなるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチすると、その間、白色の沈殿物が形成された。沈殿物を濾過し、水及び DCM で洗浄した。固体を収集し、真空乾燥させて、白色固体 (4 . 1 g 、 収率 8 8 % 、 e e 9 8 . 4 %) を得た。C₂₃H₃₄N₃O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 4 3 2 . 1 ; 実測値 : 4 3 2 . 1

20

【 0 2 2 4 】

ステップ 2 : (S) - 4 - (6 - (4 - (アセトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - アミノ - 5 - オキソペンタン酸 tert - ブチル

【化 5 1】



30

DCM (3 0 . 0 mL) 中の (S) - 5 - アミノ - 4 - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタン酸 tert - ブチル (3 . 0 0 g 、 6 . 9 5 mmol) の撹拌した溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 3 3 mL 、 7 . 6 5 mmol) 、続いて塩化アセチル (0 . 7 4 mL 、 1 0 . 4 mmol) を投入した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、DCM 中 5 % の MeOH を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固体 (3 . 1 g 、 9 4 %) を得た。C₂₅H₃₆N₃O₆ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 4 7 4 . 1 ; 実測値 : 4 7 4 . 1 .

40

【 0 2 2 5 】

ステップ 3 : (S) - 3 - (6 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

MeCN (1 2 . 0 mL) 中の (S) - 4 - (6 - (4 - (アセトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - アミノ - 5 - オキソペ

50

ンタン酸 *tert*-ブチル (1.15 g、2.43 mmol) の攪拌した溶液に、ベンゼンスルホン酸 (768.0 mg、4.86 mmol) を投入した。反応混合物を 85 に加熱した。2 時間後、反応物を室温に冷却し、水 (12 mL) を投入した後、LCMS により完全な変換が示されるまで 75 で 4 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて揮発物を除去し、残留物を 5 に冷却し、pH = 6 ~ 7 になるまで NaHCO₃ 水溶液を緩徐に投入すると、その間に白色沈殿物が形成された。濾過し、水で洗浄した。固体を収集し、真空乾燥させて、オフホワイト色固体 (730 mg、収率 84%、*ee* 98.2%) を得た。C₁₉H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 358.2; 実測値: 358.1

中間体 28

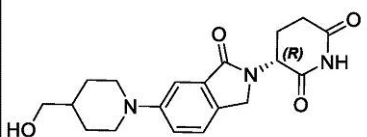
10

【0226】

表 3 で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、Int-27 の調製に使用した方法によって調製した。

【表 3】

表 3. 中間体 28

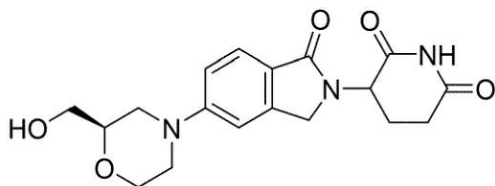
中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ _{m/z}	実測 (M+H) ⁺ _{m/z}
Int-28		(R)-3-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	358.2	358.1

20

【0227】

中間体 29: 3-(5-((R)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 52】

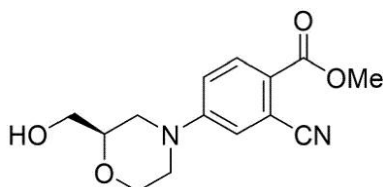


30

【0228】

ステップ 1: (R)-2-シアノ-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル

【化 53】



40

NMP (6.70 mL) 中の、(R)-モルホリン-2-イルメタノール (255 mg、2.18 mmol)、2-シアノ-4-フルオロ安息香酸メチル (300 mg、1.67 mmol) の攪拌している溶液に、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.88 mL、5.02 mmol) を加えた。反応物を 120 に加熱し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、DCM 及び飽和ブライン水溶液で希釈した。水層を DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の (R)-2-シアノ-4-(2-

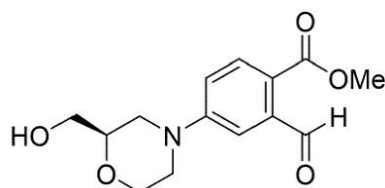
50

(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル(401mg、収率87%)を得た。
 $C_{14}H_{17}N_2O_4 [M+H]^+$ に対する LCMS m/z 計算値： $m/z = 277.1$; 実測値：277.0.

【0229】

ステップ2：(R)-2-ホルミル-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル

【化54】



10

(R)-2-シアノ-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル(401mg、1.45mmol)、ピリジン(3.50mL、43.2mmol)、酢酸(1.70mL、29.4mmol)、及び次亜リン酸ナトリウム-水和物(1.55g、14.67mmol)の混合物を、水(3.70mL)中のラネーニッケル(262mg、4.46mmol)のスラリーで処理した。反応物を70℃に加熱し、LCMSにより監視しながら8時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、セライトをEtOAc及び水で洗浄した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0~100%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を黄色油状物として得て、(R)-2-ホルミル-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル(308mg、収率76%)を得た。 $C_{14}H_{18}NO_5 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 280.1$; 実測値：280.0.

20

【0230】

ステップ3：3-(5-((R)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.58mL、3.31mmol)を、DCM(5.50mL)中の(R)-2-ホルミル-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)安息香酸メチル(308mg、1.10mmol)及び3-アミノ-ピペリジン-2,6-ジオン、HCl(272mg、1.65mmol)の溶液に加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を0℃に冷却し、酢酸(0.760mL、13.2mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(701mg、3.31mmol)を加えた。反応物を、完了するまで0℃で撹拌した。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、粗反応混合物を減圧濃縮した。粗材料をDMSOに溶解させ、濾過し、濾液を分取HPLC(Waters CSH-C18カラム、5分かけて7.2~27.2%のMeCN/水(0.1% TFAを含む))により精製して、紫色油状の3-(5-((R)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン；2,2,2-トリフルオロ酢酸(259mg、収率50%)を得た。 $C_{18}H_{22}N_3O_5 [M+H]^+$ に対する LCMS m/z 計算値： $m/z = 360.2$; 実測値：360.1.

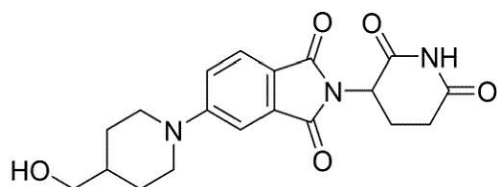
30

40

【0231】

中間体30：2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化55】



【0232】

ステップ1：2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.380 mL、2.17 mmol)を、NMP(7.24 mL)中の2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドール-1,3-ジオン(200 mg、0.720 mmol)及び4-ピペリジン-メタノール(208 mg、1.81 mmol)の溶液に加えた。反応物を100に加熱し、完了するまでLCMSによって監視した。反応物を室温に冷却し、溶液を濾過し、分取HPLC(Waters CSH-C18カラム、5分かけて18.3~38.3%のMeCN/水(0.1% TFAを含む))により精製して、黄色固体状の2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオンのTFA塩(185 mg、収率53%)を得た。 $C_{19}H_{22}N_3O_5 [M+H]^+$ に対するLCMS m/z計算値： $m/z = 372.2$ ；実測値：372.0。

【0233】

中間体31：(R)-(6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン

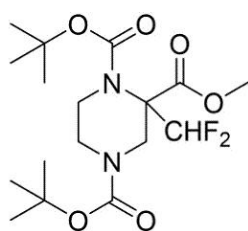
【化56】



【0234】

ステップ1. 2-メチル 2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル

【化57】



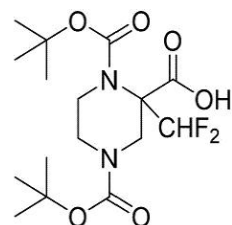
LiHMDS(THF中1 M、31.9 mL、31.9 mmol)を、THF(80 mL)中の2-メチル(S)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル(5.5 g、16 mmol)の溶液に-78で加えた。反応物を1時間-78で撹拌した。トリフルオロメタンスルホン酸ジフルオロメチル(6.07 mL、47.9 mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温まで緩徐に温まらせ、一晚撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl (200 mL)水溶液でクエンチし、EtOAc(2

× 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、橙色油状の 2 - メチル 2 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (6.0 g、95 %) を得た。 $C_8H_{13}F_2N_2O_4$ [M + H - $C_9H_{16}O_2$]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 239.1; 実測値: 239.0

【0235】

ステップ 2. 1, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【化 58】



10

水酸化リチウム (3.3 g、0.14 mol) を、THF (100 mL)、メタノール (40 mL)、及び水 (40 mL) 中の 2 - メチル 2 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 1, 2, 4 - トリカルボン酸 1, 4 - ジ - tert - ブチル (5.5 g、13.9 mmol) の溶液に室温に加えた。反応混合物を 60 °C に加熱し、一晩撹拌した。反応混合物を 1 M HCl 溶液 (200 mL) でクエンチした。生成物混合物を分液漏斗に移し、DCM (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を精製することなく次のステップで使用した。白色泡状の 1, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (5.3 g、100 %) を得た。 $C_7H_{11}F_2N_2O_4$ [M + H - $C_9H_{16}O_2$]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 225.1; 実測値: 225.0

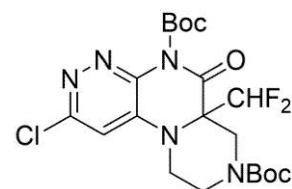
20

【0236】

ステップ 3. 2 - クロロ - 6a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

30

【化 59】



塩化オキサリル (1.55 mL、18.1 mmol) を DMF (1.4 mL、18.1 mmol) 及び DCM (35 mL) の撹拌している溶液に 0 °C で滴加した。反応混合物を 10 分間 0 °C で撹拌した。次いで、DCM (10 mL) 中の 1, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (5.3 g、13.9 mmol) 及びピリジン (1.69 mL、20.9 mmol) の溶液を、反応混合物に 0 °C で加えた。加えた後、反応混合物を 30 分間 0 °C で撹拌した。次いで、反応混合物を分液漏斗に移し、水 (2 × 30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を DMF (28 mL) に溶解させ、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (7.28 mL、41.8 mmol) 及び 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (2.76 g、13.2 mmol) を順次加えた。得られた混合物を 120 °C で一晩撹拌した。生成物混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 200

40

50

m L) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6 a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルを 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミンとの混合物として得た。混合物を THF (40 mL) に溶解させ、二炭酸ジ - tert - ブチル (4.8 mL、20.9 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (223 mg、1.82 mmol) を順次加えた。反応混合物を 5 時間撹拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色泡沫固体状の 2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (523 mg、8 %) を得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5$ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 490.2 ; 実測値 : 489.9

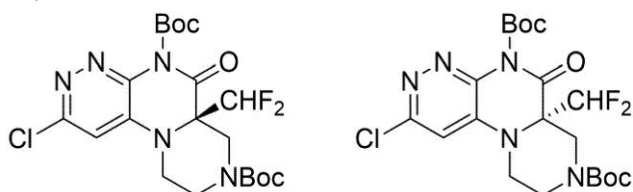
10

【0237】

ステップ 4 . 2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルのキラル分離

【化 60】

20



2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (523 mg) のラセミ混合物を、キラル分離 (Lux Cellulose - 1, 20 mL / 分の 80 : 10 : 10 のヘキサン / IPA / MeOH) により精製して、(S) - 2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (185 mg、ピーク A、35 %) 及び (R) - 2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (196 mg、ピーク B、37 %) を得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5$ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 490.2 ; 実測値 : 489.9

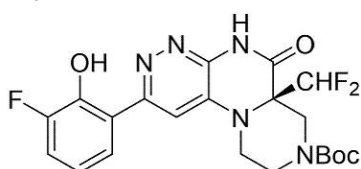
30

【0238】

ステップ 5 . (S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6 a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【化 61】



20 mL のシンチレーションバイアルに、(S) - 2 - クロロ - 6 a - (ジフルオロメ

50

チル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (326 mg、0.66 mmol)、炭酸セシウム (650 mg、2.0 mmol)、X Phos Pd G2 (52.4 mg、0.066 mmol)、及び 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (239 mg、1.5 mmol) を投入した。混合物を 1, 4 - ジオキサン (4 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶解させた。反応混合物を N₂ ガスで 2 分間バージし、密封し、80 に加熱した。反応混合物を 2 時間 80 で攪拌した。生成物混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡色油状の (S) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (205 mg、66 %) を得た。C₂₁H₂₂F₃N₅O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 466.2 ; 実測値 : 466.0

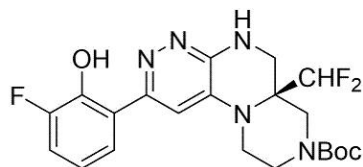
10

【0239】

ステップ 6 . (R) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル

20

【化 62】



ボランテトラヒドロフラン錯体 (1 M、7.4 mL、7.4 mmol) を、THF (8.5 mL) 中の (S) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (570 mg、1.22 mmol) の溶液に室温で加えた。反応混合物を 60 に 2 時間加熱した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH (3 mL) で緩徐にクエンチした。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した。希釈した反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を THF (8.5 mL) 及び MeOH (3.7 mL) に溶解させた。酢酸 (2.1 mL、36.7 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (770 mg、12.2 mmol) を、反応混合物に室温で順次加えた。反応混合物を 80 で 16 時間還流させた。生成物混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈した。希釈した反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 15 % の MeOH / DCM の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、暗色油状の (R) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (455 mg、82 %) を得た。C₂₁H₂₅F₃N₅O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 452.2 ; 実測値 : 452.1

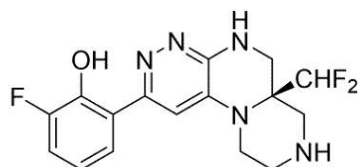
40

【0240】

ステップ 7 . (S) - 2 - (6a - (ジフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) - 6 - フルオロフェノール

50

【化 6 3】

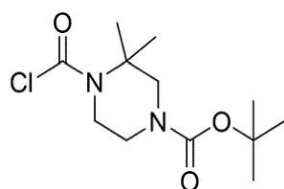


塩酸 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、3.8 mL、15.2 mmol) を、DCM (10 mL) 中の (R) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6 a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (455 mg、1.0 mmol) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩撹拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、黄褐色固体状の (S) - 2 - (6 a - (ジフルオロメチル) - 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) - 6 - フルオロフェノールの HCl 塩 (427 mg、100%) を得た。C₁₆H₁₇F₃N₅O [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 352.1; 実測値: 352.1

【0241】

ステップ 8. 4 - (クロロカルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 6 4】

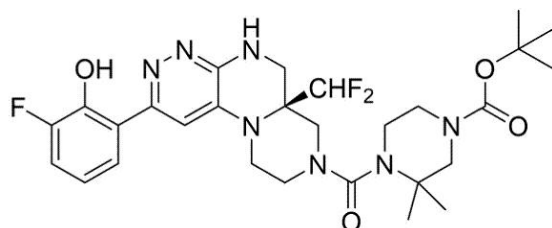


トリホスゲン (415 mg、1.4 mmol) を、DCM (20 mL) 中の 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (500 mg、2.33 mmol) 及びピリジン (570 μL、7.0 mmol) の撹拌している溶液に 0 で少量ずつ加えた。反応物を室温に加温し、2 時間撹拌した。生成物混合物を 1 M HCl 水溶液 (50 mL) で洗浄した。水層を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を更に精製することなく使用した。黄色油状の 4 - (クロロカルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (650 mg、100%) を得た。

【0242】

ステップ 9. (R) - 4 - (6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 6 5】



N, N - ジイソプロピルエチルアミン (701 μL、4.0 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (36.9 mg、0.30 mmol) を、ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の (S) - 2 - (6 a - (ジフルオロメチル) - 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) - 6 - フルオロフェノールの HCl 塩 (427 mg、100%) を得た。

0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) - 6 - フルオロフェノール (4 2 7 m g 、 1 . 0 1 m m o l) の攪拌している溶液に室温で順次加えた。反応混合物を 1 5 分攪拌した。ジメチルアセトアミド (2 m L) 中の 4 - (クロロカルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (4 1 8 m g 、 1 . 5 1 m m o l) の溶液を反応混合物に加えた。反応混合物を 3 0 分室温で攪拌した。生成物混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄した。水層を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 1 5 % の M e O H / D C M の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の (R) - 4 - (6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (5 0 2 m g 、 8 4 . 3 %) を得た。 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 5 9 2 . 3 ; 実測値 : 5 9 2 . 2 .

10

20

30

【 0 2 4 3 】

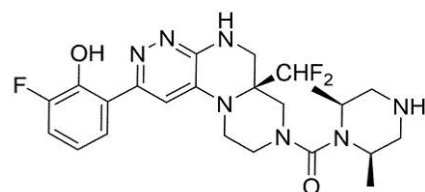
ステップ 1 0 . (R) - (6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

トリフルオロ酢酸 (1 . 5 4 m L 、 2 0 . 1 m m o l) を、D C M (1 0 m L) 中の (R) - 4 - (6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (5 0 2 m g 、 0 . 8 5 m m o l) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応物を 1 時間室温で攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、油状の (R) - (6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノンのトリフルオロ酢酸塩 (6 1 0 m g 、 1 0 0 %) を得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 4 9 2 . 2 ; 実測値 : 4 9 2 . 0 .

【 0 2 4 4 】

中間体 3 2 : ((R) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

【 化 6 6 】



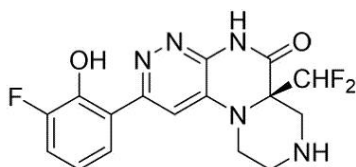
40

【 0 2 4 5 】

ステップ 1 . (S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン

50

【化 6 7】

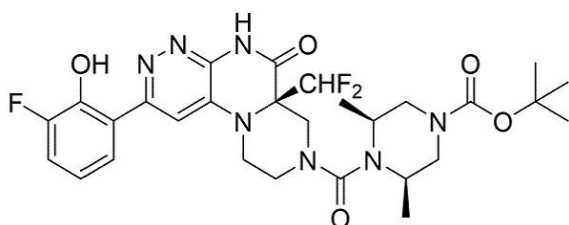


塩酸（ジオキサン中 4 M、0.21 mL、0.86 mmol）を、DCM（2 mL）中の（S）-6a-（ジフルオロメチル）-2-（3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボン酸 tert-ブチル（40 mg、0.086 mmol）の攪拌している溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、（S）-6a-（ジフルオロメチル）-2-（3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-7,8,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-6（6aH）-オン（37 mg、99%）の HCl 塩を得た。 $C_{16}H_{14}F_3N_5O_2 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 366.1$ ；実測値：366.0

【0246】

ステップ 2.（3R,5S）-4-（（S）-6a-（ジフルオロメチル）-2-（3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-6-オキソ-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル）-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 6 8】



N,N-ジイソプロピルエチルアミン（30 μ L、0.17 mmol）及び 4-（ジメチルアミノ）ピリジン（1.6 mg、0.013 mmol）を、ジメチルアセトアミド（1 mL）中の（S）-2-（6a-（ジフルオロメチル）-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-2-イル）-6-フルオロフェノール（19.2 mg、0.043 mmol）の攪拌している溶液に室温に加えた。反応混合物を 15 分攪拌した。ジメチルアセトアミド（1 mL）中の（3R,5S）-4-（クロロカルボニル）-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（18 mg、0.065 mmol）の溶液を反応混合物に加えた。反応混合物を 30 分室温で攪拌した。生成物混合物を EtOAc（25 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（25 mL）で洗浄した。水層を EtOAc（2 $\times$ 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0~10%の MeOH / DCM の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の（3R,5S）-4-（（S）-6a-（ジフルオロメチル）-2-（3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-6-オキソ-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル）-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（37 mg、71%）を得た。 $C_{28}H_{34}F_3N_7O_5 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 606.3$ ；実測値：606.3

【0247】

ステップ 3.（（R）-6a-（ジフルオロメチル）-2-（3-フルオロ-2-ヒドロ

キシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

ボランテトラヒドロフラン錯体 (THF 中 1M、0.53 mL、0.53 mmol) を、THF (1 mL) 中の (3R, 5S) - 4 - ((S) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、0.132 mmol) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 60 に加熱し、一晚攪拌した。生成物混合物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) を 10 緩徐に加えることでクエンチした。クエンチした生成物混合物を 80 に加熱し、30 分間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を DCM (2 mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (300 μ L、3.96 mmol) を溶解させた残留物に加え、室温で 1 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物をアセトニトリルに溶解させ、分取 HPLC (Waters CSH - Fluoro - Phenyl、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 5 ~ 25 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、((R) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (16 mg、20 %) をその TFA 塩 20 として得た。C₂₃H₂₈F₃N₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 492.2 ; 実測値 : 492.1

【0248】

中間体 33 ~ 36

表 4 で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、中間体 31 の調製について記載した方法と類似した方法によって調製した。

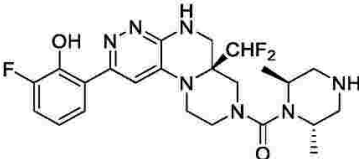
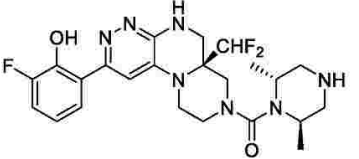
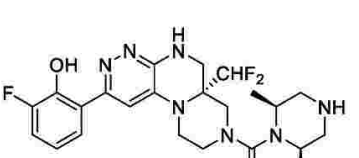
30

40

50

【表 4】

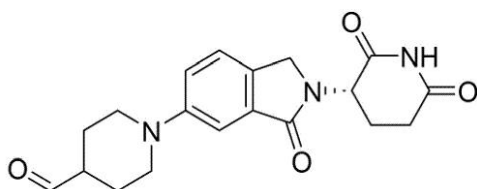
表 4. 中間体 33 ~ 36

中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
33		((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジンを-8-イル)((2S,6S)-2,6-ジメチルピペラジンを-1-イル)メタノン	492.2	492.0
34		((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジンを-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジンを-1-イル)メタノン	492.2	492.0
35		((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジンを-8-イル)((2R,5S)-2,5-ジメチルピペラジンを-1-イル)メタノン	492.2	492.0
36		((S)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジンを-8-イル)((2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジンを-1-イル)メタノン	492.2	492.1

【0249】

中間体 37: (S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

【化 69】



10

20

30

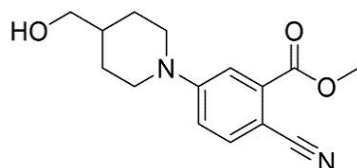
40

50

【 0 2 5 0 】

ステップ 1 . 2 - シアノ - 5 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] 安息香酸メチル

【 化 7 0 】



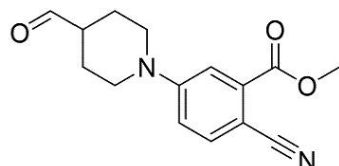
NMP (2 0 m L) 中の 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸メチル (5 . 0 g 、 2 7 . 9 m m o l) 及び 4 - ピペリジン - メタノール (9 . 6 4 g 、 8 3 . 7 m m o l) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (7 . 2 9 m L 、 4 1 . 9 m m o l) を加え、反応物を 1 2 0 で 4 時間加熱した。回転蒸発を使用して、D I P E A を除去した。溶液を酢酸エチルで更に希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を FCC (0 % ~ 4 0 % の E A / ヘプタン) により精製して、黄色がかった固体状の表題化合物 (5 . 1 g 、 1 8 . 6 m m o l 、 収率 6 7 %) を得た。LCMS : (M + H)⁺ = 2 7 5 . 1 .

10

【 0 2 5 1 】

ステップ 2 . 2 - シアノ - 5 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル

【 化 7 1 】



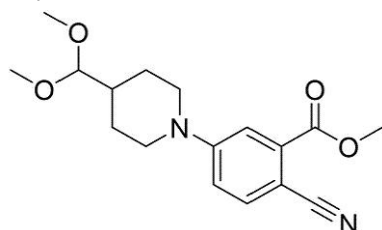
DCM (3 0 m L) 中の 2 - シアノ - 5 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (2 . 5 g 、 9 . 1 m m o l) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (5 . 8 g 、 1 3 . 7 m m o l) を 0 で加えた。反応物を 1 5 分間室温で攪拌し、TLC での監視により、出発材料の完全な消費が示された (溶出液 : 1 0 0 % E A) 。反応混合物を DCM で希釈し、発泡が停止するまで飽和 NaHCO₃ でクエンチした。水相を DCM で抽出し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を FCC (1 0 % ~ 8 5 % の E A / ヘプタン) により精製して、表題化合物を得て、これを更に精製することなく次のステップに進めた。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l₃) δ 9 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 4 6 (m , 2 H) , 6 . 9 9 (d t , J = 1 0 . 4 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 8 (d t , J = 1 3 . 1 , 4 . 1 H z , 2 H) , 3 . 2 2 - 3 . 0 5 (m , 2 H) , 2 . 6 5 - 2 . 4 7 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 9 (m , 2 H) , 1 . 8 5 - 1 . 6 7 (m , 2 H) .

30

【 0 2 5 2 】

ステップ 3 . 2 - シアノ - 5 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] 安息香酸メチル

【 化 7 2 】



メタノール (3 0 m L) 中の 2 - シアノ - 5 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル) 安息香酸メチル (2 . 1 g 、 7 . 7 1 m m o l) の溶液に、オルトギ酸トリメチル (2 .

50

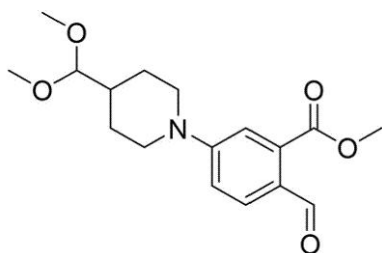
54 mL、23.1 mmol) を 0 で加えた。反応物を 7 時間室温で撹拌した。TEA (0.2 当量) を加えることで反応をクエンチし、溶媒を減圧濃縮し、粗製物を酢酸エチルに溶解させた。この溶液を水 (30 mL × 2) で洗浄し、有機相を収集し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を FCC (0% ~ 45% の EA / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (1.26 g、3.9 mmol、収率 52%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 6H), 2.89 (td, J = 12.9, 2.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.39 (ddd, J = 16.0, 13.5, 3.6 Hz, 2H).

10

【0253】

ステップ 4.5 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル安息香酸メチル

【化 73】



20

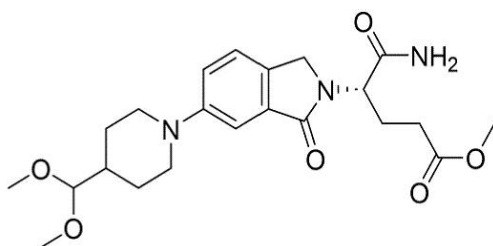
ピリジン (2.44 mL、30.2 mmol) 及び酢酸 (2.16 mL、37.7 mmol) 中の 2 - シアノ - 5 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] 安息香酸メチル (1.2 g、3.77 mmol) の溶液に、ホスフィン酸ナトリウム水和物 (0.8 g、7.54 mmol) 及び水 (5 mL) を加えた。撹拌している溶液に、水中のラネーニッケルスラリー (663 mg、11.3 mmol) を、エマルジョン形成を避けるために複数回に分けて加えた。反応物を 75 に一晩加熱した。加熱を停止させ、反応物を冷却し、MeOH で希釈し、セライトで濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して、ピリジン及びメタノールを除去した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、FCC (0% ~ 35% の EA / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (742 mg、2.31 mmol、収率 61%) を得た。

30

【0254】

ステップ 5 : (S) - 5 - アミノ - 4 - (6 - (4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタン酸メチル

【化 74】



40

DCM (2 mL) 及び DMF (2 mL) 中の 5 - [4 - (ジメトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - ホルミル安息香酸メチル (450.0 mg、1.4 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.61 mL、3.5 mmol) 及び (S) - 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソペンタン酸メチル (269 mg、1.68 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌し、酢酸 (0.8 mL、14. mmol) をこの溶液に加えた。反応物をもう 1 時間更に撹拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (

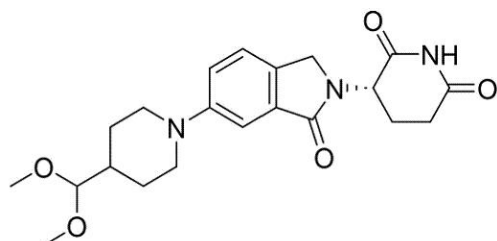
50

890 mg、4.2 mmol)を加え、反応物を週末にわたって撹拌した。反応を停止させ、DCM(50 mL)で希釈し、8~9のpHが維持されるまで液滴での飽和NaHCO₃溶液によりクエンチした。有機相を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、FCC(0%~100%のEA/ヘプタン)により精製して、表題化合物(400 mg、0.93 mmol、収率66%)を得た。

【0255】

ステップ6：(S)-3-(6-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化75】



10

THF中のカリウムt-ブトキシド(8.30 mL、8.30 mmol)の1.0 M溶液を、THF(80.0 mL)中の(S)-5-アミノ-4-(6-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル(3.00 g、6.92 mmol)の溶液に-78で加え、反応物を3時間撹拌した。反応物を0に加温し、1N HCl水溶液を使用してpHを約3に慎重に調整した。この溶液に、飽和NaHCO₃水溶液を慎重に滴加して、pHを約6に調整した。DCMを加え、相を分離させた。合わせた有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、DCM(5.00 mL)、続いてMTBE(20.0 mL)で粉砕すると、その際に白色沈殿物がクラッシュアウトした。固体を濾過し、真空濾過により乾燥させて、3-(6-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1.89 g、収率68%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ 10.97(s, 1H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.10(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.19(d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.08(d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77(d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.27(s, 6H), 2.98-2.82(m, 1H), 2.65(dd, J = 29.4, 15.4 Hz, 3H), 2.38(qd, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.04-1.92(m, 1H), 1.72(d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.34(dt, J = 21.6, 10.9 Hz, 2H).

20

30

【0256】

ステップ7：(S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

2,2,2-トリフルオロ酢酸(2.38 mL、31.1 mmol)を、DCM(9.3 mL)とアセトン(3.1 mL)との3対1混合物中の(S)-3-(6-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500 mg、1.25 mmol)の溶液に加えた。反応物を一晩撹拌し、減圧濃縮して、表題化合物(440 mg、定量収率)をTFA塩として得た。C₁₉H₂₂N₃O₄(M+H)⁺に対するLCMS計算値m/z = 356.2; 実測値: 356.2.

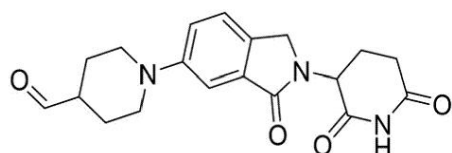
40

【0257】

中間体38：1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

50

【化 7 6】



トリフルオロ酢酸 (2.38 mL、31.1 mmol) を、DCM (9.3 mL) 及びアセトン (3.1 mL) 中の 3-(6-(4-(ジメトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (500 mg、1.25 mmol) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 48 時間室温で攪拌した。生成物混合物を濃縮した。得られた残留物を DCM (100 mL) に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を含む分液漏斗に移した。水層を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、白色固体状の 1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド (440 mg、99%) を得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ [M+H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 356.2; 実測値: 356.1.

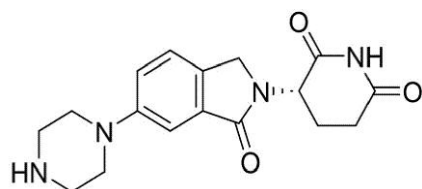
10

【0258】

中間体 39: (S)-3-(1-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

20

【化 7 7】



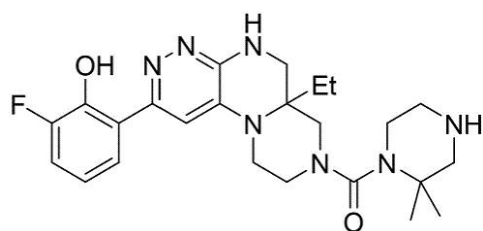
この化合物を、中間体 37 について記載した手順と類似した手順により、ステップ 1 において 4-ピペリジンメタノールの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+2H-Boc)⁺ に対する LCMS 計算値 m/z = 329.2; 実測値: 329.1.

30

【0259】

中間体 40: (2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン (異性体 1)

【化 7 8】



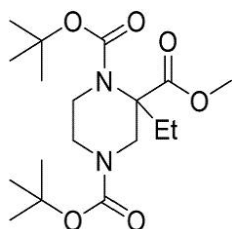
40

【0260】

ステップ 1. 2-メチル 2-エチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル

50

【化 79】

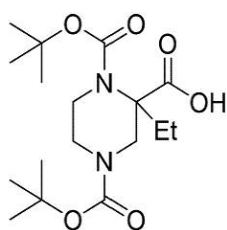


LiHMDS (THF 中 1 M、5.3 mL、5.3 mmol) を、THF (19 mL) 中の 2-メチル (S)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル (1.3 g、3.77 mmol) の溶液に -78 で加えた。反応混合物を 2 時間 -78 で撹拌した。ヨードエタン (0.91 mL、11.3 mmol) を反応混合物に -78 で加えた。反応混合物を一晩撹拌し、室温に緩徐に温ませた。生成物混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) でクエンチした。クエンチした生成物混合物を EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 60 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、透明油状の 2-メチル 2-エチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル (1.2 g、85 %) を得た。C₉H₁₇N₂O₄ [M + 2H - C₉H₁₆O₂]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 217.1 ; 実測値 : 217.1 .

【0261】

ステップ 2. 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-エチルピペラジン-2-カルボン酸

【化 80】

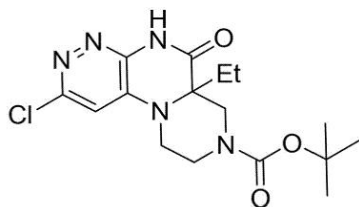


水酸化リチウム (1.25 g、52.3 mmol) を、THF (30 mL)、メタノール (10 mL)、及び水 (10 mL) 中の 2-メチル 2-エチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸 1,4-ジ-tert-ブチル (1.3 g、3.49 mmol) の撹拌している溶液に加えた。反応混合物を一晩撹拌した。生成物混合物を 1 M HCl 水溶液 (70 mL) で希釈した。希釈した生成物混合物を DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、透明油状の 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-エチルピペラジン-2-カルボン酸 (1.24 g、99 %) を得た。C₈H₁₅N₂O₄ [M + 2H - C₉H₁₆O₂]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 203.1 ; 実測値 : 203.1 .

【0262】

ステップ 3. 2-クロロ-6a-エチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 8 1】

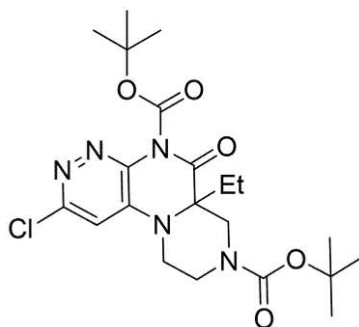


塩化オキサリル (0.76 mL、8.86 mmol) を、DCM (27 mL) 中の 1, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - エチルピペラジン - 2 - カルボン酸 (1.27 g、3.54 mmol) 及びジメチルホルムアミド (270 μ L、3.5 mmol) の攪拌している溶液に 0 で滴加した。反応混合物を室温に加温し、40 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、DMF (8.1 mL) に溶解させた。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、17.7 mmol) 及び 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1.48 g、7.09 mmol) を攪拌している反応混合物に室温で順次加えた。反応混合物を 120 に加熱し、18 時間攪拌した。生成物混合物を EtOAc (80 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (80 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 $\times$ 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体状の 2 - クロロ - 6a - エチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (401 mg、31 %) を得た。C₁₆H₂₃ClN₅O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 368.2 ; 実測値 : 368.1.

【0263】

ステップ 4 . 2 - クロロ - 6a - エチル - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルの合成

【化 8 2】



脱炭酸ジ - tert - ブチル (470 μ L、2.07 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (38 mg、0.31 mmol) を、THF (10 mL) 中の 2 - クロロ - 6a - エチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (380 mg、1.03 mmol) の攪拌している溶液に室温で順次加えた。反応混合物を 5 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄褐色泡沫固体状の 2 - クロロ - 6a - エチル - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (310 mg、64 %) を得た。C₂₁H₃₁ClN₅O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 468.2 ; 実測値 : 468.0.

【0264】

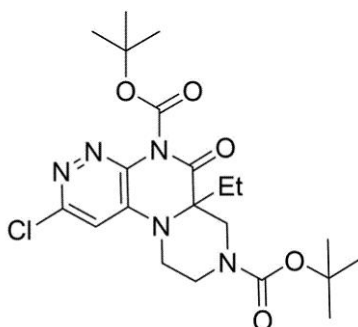
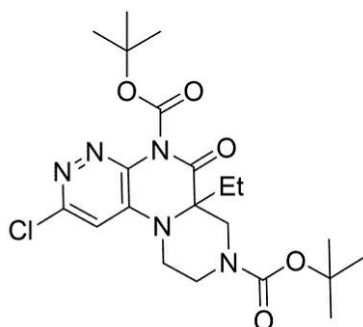
30

40

50

ステップ 5 . 2 - クロロ - 6 a - エチル - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルのキラル分離

【化 8 3】



10

2 - クロロ - 6 a - エチル - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルのラセミ混合物を、キラル分離 (3 1 0 m g) (L u x C e l l u l o s e - 4 、 2 5 m L / 分の 5 5 : 2 2 . 5 : 2 2 . 5 のヘキサン / I P A / M e O H) を介して精製して、2 - クロロ - 6 a - エチル - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (1 1 8 m g 、ピーク A 、異性体 1 、 3 8 %) 及び 2 - クロロ - 6 a - エチル - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (1 3 7 m g 、ピーク B 、異性体 2 、 4 4 %) を得た。C₂₁H₃₁ClN₅O₅ [M + H]⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 4 6 8 . 2 ; 実測値 : 4 6 8 . 1 .

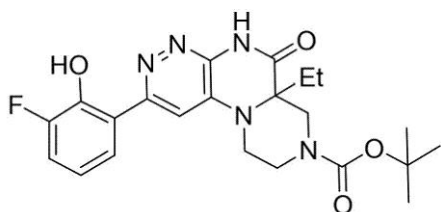
20

【 0 2 6 5 】

ステップ 6 . 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 1)

30

【化 8 4】



2 0 m L のシンチレーションバイアルに、2 - クロロ - 6 a - エチル - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (異性体 1) (2 2 7 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、炭酸セシウム (4 7 4 m g 、 1 . 4 6 m m o l) 、X P h o s P d G 2 (5 7 . 3 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l) 、及び 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (1 5 1 m g 、 0 . 9 7 m m o l) を投入した。混合物を 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 及び水 (0 . 5 m L) に溶解させた。反応混合物を N₂ ガスで 2 分間バージし、密封し、8 0 °C に加熱した。反応混合物を 2 時間 8 0 °C で攪拌した。生成物混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L) で洗浄した。水層を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 3 0 % のアセトン / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 a - エチル -

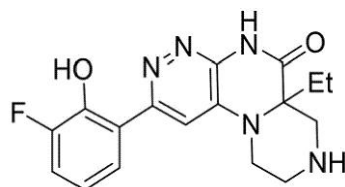
50

2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル (異性体 1) (130 mg、60%) を得た。

【 0266 】

ステップ 7 . 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン (異性体 1)

【 化 85 】



10

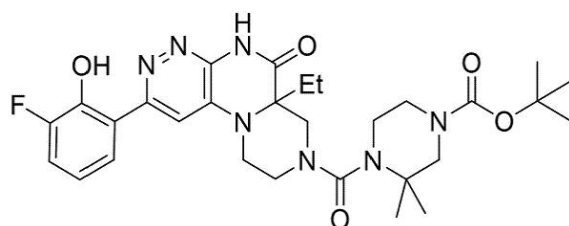
塩酸 (ジオキサン中 4 M、789 μ L、3.16 mmol) を、DCM (8 mL) 中の 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル (異性体 1) (140 mg、0.316 mmol) の攪拌している溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン (異性体 1) (120 mg、100%) の HCl 塩を得た。C₁₇H₁₉FN₅O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 344.2 ; 実測値 : 344.1 .

20

【 0267 】

ステップ 8 . 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (異性体 1)

【 化 86 】



30

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (220 μ L、1.26 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (11.6 mg、0.095 mmol) を、ジメチルアセトアミド (3 mL) 中の 6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン (120 mg、0.316 mmol) の攪拌している溶液に室温に加えた。反応混合物を 15 分攪拌した。ジメチルアセトアミド (1 mL) 中の 4 - (クロロカルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (131 mg、0.474 mmol) の溶液を反応混合物に加えた。反応混合物を 30 分室温で攪拌した。生成物混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の 4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ

40

50

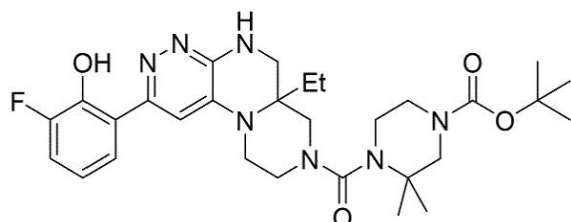
- 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (170 mg、92%) を得た。C₂₉H₃₉FN₇O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 584.3; 実測値: 584.2.

【0268】

ステップ9. 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体1)

10

【化87】



ボランテトラヒドロフラン錯体 (THF 中 1 M、2.33 mL、2.33 mmol) を、THF (9 mL) 中の 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの攪拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 60 に加熱し、5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ボランテトラヒドロフラン錯体 (THF 中 1 M、2.33 mL、2.33 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を 60 に加熱し、3 時間攪拌した。生成物混合物を 0 に冷却し、MeOH (6 mL) を緩徐に加えることでクエンチした。クエンチした生成物混合物を 70 に加熱し、3 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 10% の MeOH / DCM の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体1) (121 mg、73%) を得た。C₂₉H₄₁FN₇O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 570.3; 実測値: 570.3

20

30

【0269】

ステップ10. (2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体1)

40

トリフルオロ酢酸 (403 μL、5.3 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、0.211 mmol) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、(2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - イル) メタノン (147 mg、100%) の TFA 塩を得た。C₂₄H₃₃FN₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 470.3; 実

50

測 値 : 4 7 0 . 1

【 0 2 7 0 】

中間体 4 1 ~ 5 3

表 5 で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、中間体 4 0 の調製について記載した方法と類似した方法によって調製した。

【表 5 - 1】

表 5. 中間体 4 1 ~ 5 3

中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
41		(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)((2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体2)	486.2	486.0
42		(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)(2, 2-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メタノン(異性体1)	486.2	486.0
43		(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)((2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン(異性体2)	486.2	486.1

10

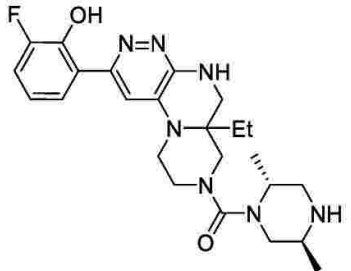
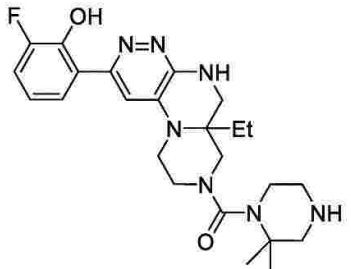
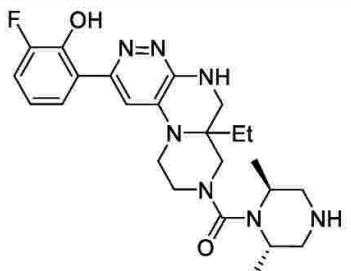
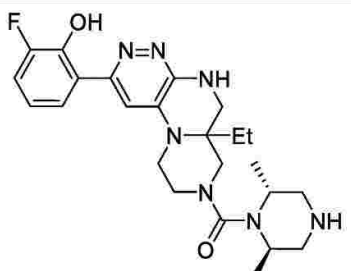
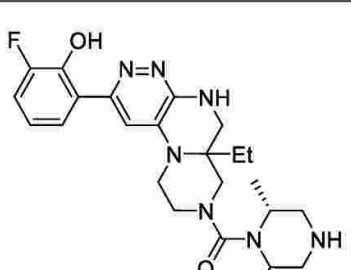
20

30

40

50

【表 5 - 2】

44		((2R, 5S)-2, 5-ジメチル- ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体2)	470. 3	470. 1
45		(2, 2-ジメチルピペラジ ン-1-イル) (6a-エチル- 2-(3-フルオロ-2-ヒドロ キシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体2)	470. 3	470. 1
46		((2S, 6S)-2, 6-ジメチル- ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体2)	470. 3	470. 1
47		((2R, 6R)-2, 6-ジメチル- ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体2)	470. 3	470. 1
48		((2R, 6R)-2, 6-ジメチル- ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]XXXイリダジン- 8-イル)メタノン(異性体 1)	470. 3	470. 2

10

20

30

40

50

40

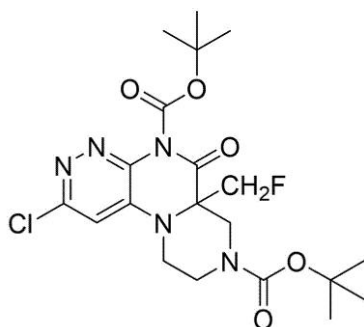
49		((2R, 5S)-2, 5-ジメチル ピペラジン-1-イル) ピペラジン-2-(3-フルオロ 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体1)	470. 3	470. 1
50		(2-(3, 5-ジフルオロ-2- ヒドロキシフェニル)- 6a-エチル- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) ((2R, 6S)-2, 6-ジメチル ピペラジン-1-イル)メ タノン(異性体2)	488. 3	488. 1
51		((2R, 6S)-2, 6-ジメチル ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体2)	470. 3	470. 1
52		(2-(3, 5-ジフルオロ-2- ヒドロキシフェニル)- 6a-エチル- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) ((2R, 6S)-2, 6-ジメチル ピペラジン-1-イル)メ タノン(異性体1)	488. 3	488. 1
53		((2R, 6S)-2, 6-ジメチル ピペラジン-1-イル) (6a- エチル-2-(3-フルオロ- 2-ヒドロキシフェニル)- 5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒ ドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4, 5]ピラジノ [2, 3-c]ピリダジン-8-イル) メタノン(異性体1)	470. 3	470. 1

【 0 2 7 1 】

中間体 5 4 : (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 2)

- 2 - カルボン酸 (2 . 7 g 、 9 9 %) を得た。 $C_7H_{12}FN_2O_4 [M + 2H - C_9H_{16}O_2]^+$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 207.1$; 実測値 : 207.0
【 0 2 7 4 】

ステップ 3 . 2 - クロロ - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 1 0
- テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジ
ン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル
【 化 9 1 】



10

塩化オキサリル (8 3 1 μ L 、 9 . 6 9 m m o l) を、 D M F (7 5 0 μ L 、 9 . 6 9 m m o l) 及び D C M (1 6 m L) の攪拌している溶液に 0 で滴加した。反応混合物を 1 0 分間 0 で攪拌した。次いで、 D C M (5 m L) 中の 1 , 4 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - (フルオロメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (2 . 7 g 、 7 . 4 5 m m o l) 及びピリジン (9 0 4 μ L 、 1 1 . 2 m m o l) の溶液を、反応混合物に 0 で加えた。加えた後、反応混合物を 3 0 分間 0 で攪拌した。次いで、反応混合物を D C M (3 0 m L) で希釈し、分液漏斗に移し、水 (2 $\times$ 3 0 m L) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 m L) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を D M F (1 1 m L) に溶解させ、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 8 9 m L 、 2 2 . 4 m m o l) 及び 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1 . 4 g 、 6 . 7 1 m m o l) を順次加えた。得られた混合物を 1 2 0 で一晩攪拌した。生成物混合物を E t O A c (1 5 0 m L) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 $\times$ 2 0 0 m L) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、 2 - クロロ - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルを 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミンとの混合物として得た。混合物を T H F (2 0 m L) に溶解させ、脱炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 7 m L 、 7 . 4 5 m m o l) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1 2 0 m g 、 0 . 9 7 m m o l) を順次加えた。反応混合物を 5 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色泡沫状固体状の 2 - クロロ - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (4 6 5 m g 、 1 3 . 2 %) を得た。 $C_{20}H_{28}ClFN_5O_5 [M + H]^+$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 472.2$; 実測値 : 472.0

20

30

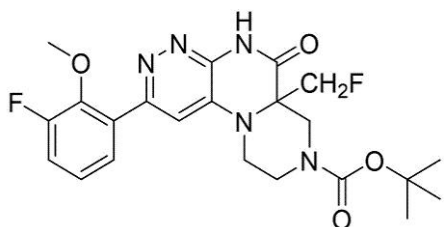
40

【 0 2 7 5 】

ステップ 4 . 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル

50

【化 9 2】

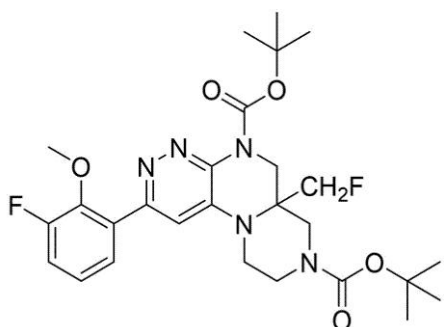


20 mL のシンチレーションバイアルに、2 - クロロ - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (異性体 1) (465 mg、0.985 mmol)、炭酸セシウム (963 mg、2.96 mmol)、XPhos Pd G2 (77.5 mg、0.01 mmol)、及び 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルボロン酸 (385 mg、2.27 mmol) を投入した。混合物を 1 , 4 - ジオキサン (5.8 mL) 及び水 (0.7 mL) に溶解させた。反応混合物を N₂ ガスで 2 分間パージし、密封し、80 ° に加熱した。反応混合物を 2 時間 80 ° で攪拌した。生成物混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (332 mg、73 %) を得た。C₂₂H₂₆F₂N₅O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 462.2 ; 実測値 : 462.1

【 0 2 7 6 】

ステップ 5 . 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル

【化 9 3】



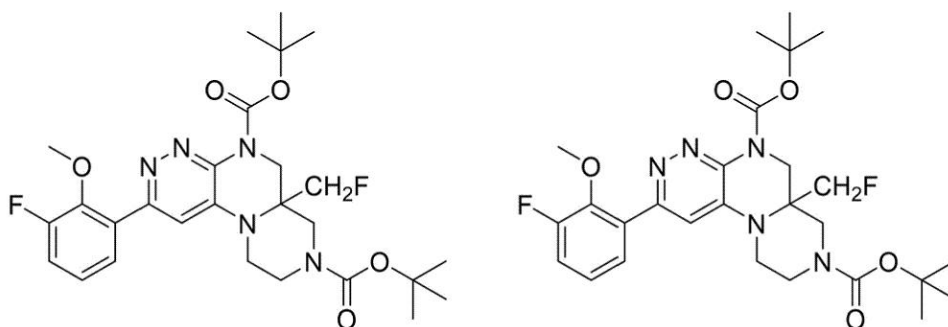
ボランテトラヒドロフラン錯体 (1 M、2.97 mL、2.97 mmol) を、THF (5 mL) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (342 mg、0.742 mmol) の溶液に室温に加えた。反応混合物を 60 ° に加熱した。反応混合物を 60 ° で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0 ° に冷却し、MeOH (3 mL) で緩徐にクエンチした。反応混合物を EtOAc (60 mL) で希釈した。希釈した反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 60 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を THF (5 mL) 及び MeOH (2 mL) に溶解させた。酢酸 (1.27 mL、22.3 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (466 mg、7.42 mmol) を反応混合物に室温で順次加えた

。反応混合物を 80 で 16 時間還流させた。生成物混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈した。希釈した反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を THF (5 mL) に溶解させた。二炭酸ジ-tert-ブチル (340 μL、1.48 mmol) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (11 mg、0.09 mmol) を順次加えた。反応混合物を 2 時間室温で撹拌した。生成物混合物を減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、暗色油状の 2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル (270 mg、66 %) を得た。C₂₇H₃₆F₂N₅O₅ [M+H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 548.3；実測値：548.2

【0277】

ステップ 6. 2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル

【化 94】



20

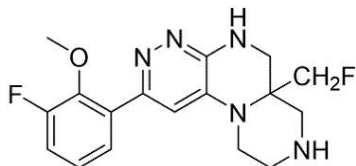
2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル (270 mg) のラセミ混合物を、キラル分離 (Lux Cellulose-1、30 mL / 分の 65 : 17.5 : 17.5 のヘキサン / IPA / MeOH) を介して精製して、2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボキシルジ-tert-ブチル (98 mg、ピーク A、異性体 1、36 %) 及び 2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボキシルジ-tert-ブチル (111 mg、ピーク B、異性体 2、41 %) を得た。C₂₇H₃₆F₂N₅O₅ [M+H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 548.3；実測値：548.2

40

【0278】

ステップ 7. 2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン (異性体 2)

【化 95】



50

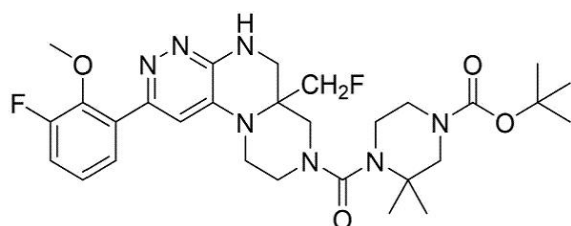
塩酸 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M、0 . 5 2 m L、2 . 0 9 m m o l) を、D C M (2 . 8 m L) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 2) (6 2 . 1 m g、0 . 1 4 m m o l) の溶液に室温で加えた。反応物を一晩撹拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、黄褐色固体状の 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン (異性体 2) の H C l 塩 (5 8 m g、1 0 0 %) を得た。C ₁₇ H ₂₀ F ₂ N ₅ O [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 3 4 8 . 2 ; 実測値 : 3 4 8 . 0

10

【 0 2 7 9 】

ステップ 8 . 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 2)

【 化 9 6 】



20

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 8 μ L、0 . 5 6 m m o l) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (5 . 2 m g、0 . 0 4 m m o l) を、ジメチルアセトアミド (2 m L) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン (異性体 2) (5 9 m g、0 . 1 4 m m o l) の撹拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 1 5 分撹拌した。ジメチルアセトアミド (1 m L) 中の 4 - (クロロカルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (5 8 . 7 m g、0 . 2 1 m m o l) の溶液を反応混合物に加えた。反応混合物を 3 0 分室温で撹拌した。生成物混合物を E t O A c (3 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 0 m L) で洗浄した。水層を E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 1 5 % の M e O H / D C M の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 2) (7 8 m g、9 1 %) を得た。C ₂₉ H ₄₀ F ₂ N ₇ O ₄ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 5 8 8 . 3 ; 実測値 : 5 8 8 . 2 .

30

40

【 0 2 8 0 】

中間体 5 5 : (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 2)

三臭化ホウ素 (1 1 9 μ L、1 . 2 5 m m o l) を、D C M (4 m L) 中の 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e

50

rt - ブチル (異性体 2) (74 mg、0.125 mmol) の攪拌している溶液に 0 で加えた。反応物を室温に加温し、12 時間攪拌した。生成物混合物を 0 に冷却し、水 (1 mL) でクエンチした。クエンチした生成物混合物を、飽和炭酸カリウム水溶液 (30 mL) を含む分液漏斗に移し、3 : 1 の CHCl_3 : iPrOH (6 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、(2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (フルオロメチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 2) (51 mg、86%) を得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : $m/z = 474.2$; 実測値 : 474.2 .

10

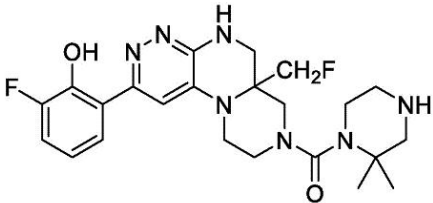
【0281】

中間体 56

表 6 で以下に示す中間体を、適切な出発材料を使用して、中間体 55 の調製について記載した方法と類似した方法によって調製した。

【表 6】

表 6. 中間体 56

中間体	構造	名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
56		(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル) (2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2':4,5] ピラジノ [2,3-c] ピリダジン-8-イル) メタノン (異性体1)	474.2	474.2

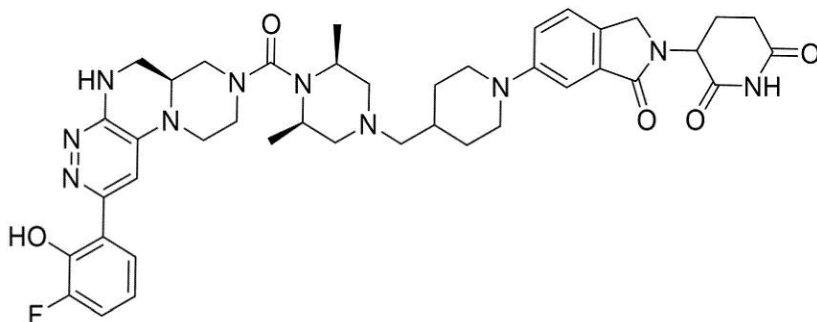
20

30

【0282】

実施例 1 : 3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化 97】



40

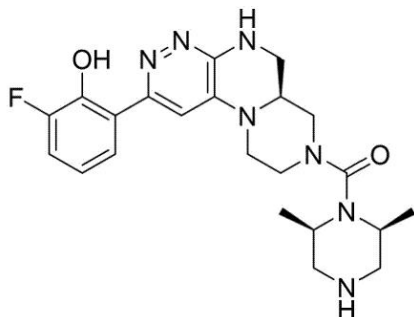
【0283】

ステップ 1 : ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ((S) - 2

50

- (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン

【化98】



10

シス - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (206 mg、0.96 mmol) を含むバイアルに、DCM (4.80 mL) 及びピリジン (0.190 mL、2.40 mmol) を加えた。反応物を 0 に冷却し、トリホスゲン (186 mg、0.630 mmol) を加えた。反応物を室温に温ませ、1時間撹拌した。反応物を DCM で希釈した後、1N HCl 水溶液で洗浄した。層を分離させ、水相を追加の DCM で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を DCM (4.80 mL) に溶解させ、4 - フルオロ - 2 - [(10R) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール; ジヒドロクロリド (180 mg、0.480 mmol) 及びトリエチルアミン (0.340 mL、2.40 mmol) を加えた。反応物を一晩室温で撹拌した。粗残留物を、分取 HPLC (Waters CSH - C18、5分かけて 23.5 ~ 43.5% の MeCN / 水 (0.1% TFA を含む)) により精製して、褐色油状の Boc 中間体を得た。残留物を DCM (4.80 mL) に溶解させ、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (1.10 mL、14.4 mmol) を加え、反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノンを TFA 塩として得た (119.47 mg、収率 45%)。材料を更に精製することなく使用した。C₂₂H₂₉FN₇O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 442.2; 実測値: 442.1.

20

30

【0284】

ステップ 2: 3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

DMSO (0.500 mL) 中の三酸化硫黄ピリジン (94.5 mg、0.590 mmol) の溶液を、DMSO (1.50 mL) 中の 3 - [5 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソ - 1H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン (70.7 mg、0.200 mmol、中間体 20) 及びトリエチルアミン (0.250 mL、1.78 mmol) を含むバイアルに、反応物を氷上で撹拌しながら滴加した。加え終わった後、反応物を室温に加温し、1時間撹拌した。DMF (1.50 mL) 中の ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン; ビス - 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (55.0 mg、0.100 mmol) の溶液を反応混合物に加え、30分間撹拌した。酢酸 (0.170 mL、2.97 m

40

50

mol)を加え、反応物を0 に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(167.86mg、0.790mmol)を一度に加えた。反応物を、完了するまで0 で攪拌した。完了したら、水を加え、反応物を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(Waters CSH-C18、5μM、30×100mm、5分かけて9.5~19.5%のMeCN/水(0.1%TFAを含む))により精製して、3-(6-(4-(3R,5S)-4-(S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンをTFA塩として得た(36.0mg、収率32%)。

¹H NMR(400MHz, MeOD) 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.28(m, 4H), 7.20(s, 1H), 7.02(td, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 5.14(dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.52-4.32(m, 2H), 4.20(d, J=12.8Hz, 1H), 3.82(d, J=12.4Hz, 2H), 3.79-3.70(m, 2H), 3.62(d, J=11.8Hz, 2H), 3.39(q, J=8.1Hz, 2H), 3.34-3.27(m, 6H), 3.18-3.12(m, 2H), 3.05(t, J=12.5Hz, 1H), 2.98-2.84(m, 5H), 2.79(dq, J=17.6, 2.3Hz, 1H), 2.51(qd, J=13.1, 4.6Hz, 1H), 2.22-2.08(m, 2H), 1.95(d, J=12.8Hz, 2H), 1.52(q, J=11.2Hz, 2H), 1.15(s, 3H), 1.03(s, 3H)。C₄₁H₅₀FN₁₀O₅[M+H]⁺に対するLCMS計算値:m/z=781.4;実測値:781.3。

10

20

【0285】

実施例2~36:

表7で以下に示す実施例を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例1の調製に使用した方法によってTFA塩として調製した。

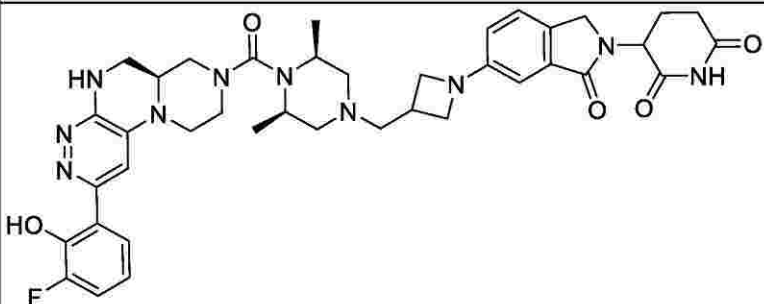
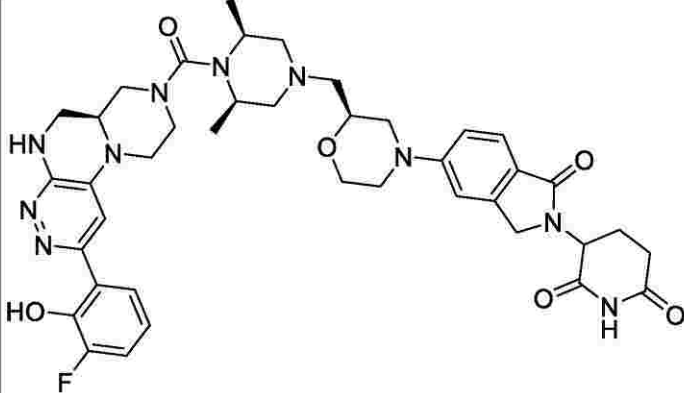
30

40

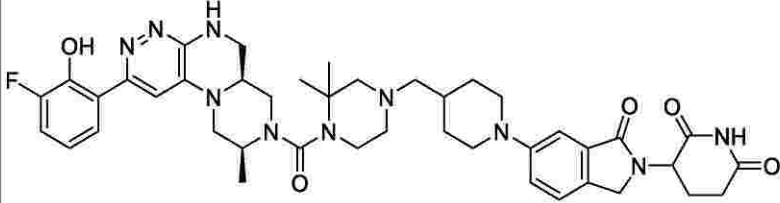
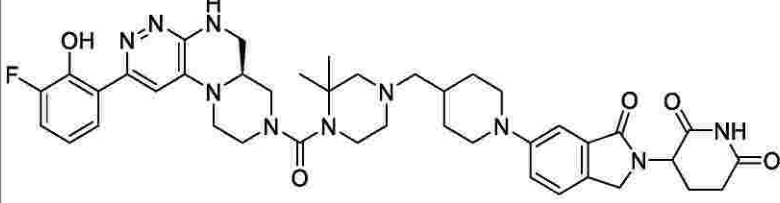
50

【表 7 - 1】

表 7. 実施例 2 ～ 3 6

実施例	構造/名称	計算 (M+H) m/z	実測 (M+H) m/z
2	 3-(6-(3-(((3R, 5S)-4-((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	753.4	753.2
3	 3-(5-((S)-2-(((3R, 5S)-4-((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	783.4	783.3

【表 7 - 2】

4	 3-(6-(4-((4-((6aS, 9S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	795.4	795.1
5	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.00(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.32(d, J=8.1Hz, 2H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.02(td, J=8.0, 4.9Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.37(d, J=16.9Hz, 1H), 4.23(d, J=16.9Hz, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.68(d, J=10.1Hz, 2H), 3.52-3.19(m, 6H), 3.15-3.04(m, 3H), 2.93-2.79(m, 5H), 2.69-2.55(m, 1H), 2.40(ddd, J=26.0, 13.1, 4.4Hz, 2H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.83(d, J=11.9Hz, 2H), 1.51-1.34(m, 8H).	781.4	781.1

10

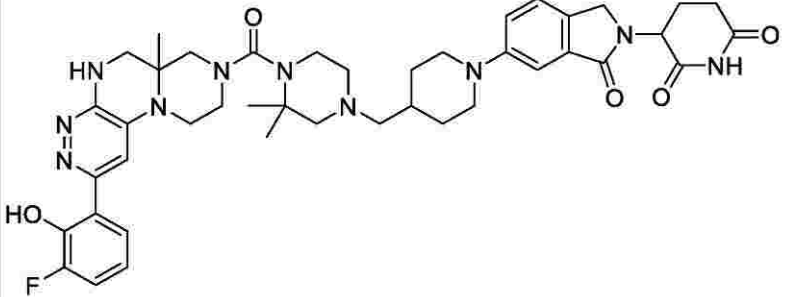
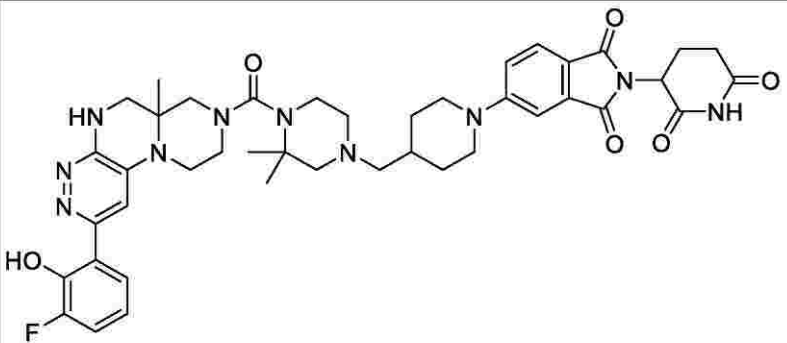
20

30

40

50

【表 7 - 3】

6	 3-(6-(4-((4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(ジアステレオマーの混合物) ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30(d, J=2.2Hz, 1H), 7.29-7.19(m, 3H), 7.02(s, 1H), 6.92(td, J=8.1, 4.9Hz, 1H), 5.04(dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.41-4.19(m, 2H), 3.80(d, J=12.6Hz, 1H), 3.72(d, J=12.3Hz, 2H), 3.49-3.25(m, 5H), 3.06(d, J=6.8Hz, 2H), 2.89-2.74(m, 3H), 2.68(ddd, J=17.4, 4.6, 2.4Hz, 1H), 2.40(qd, J=13.2, 4.7Hz, 1H), 2.08(ddd, J=10.0, 5.3, 2.6Hz, 2H), 1.83(d, J=12.8Hz, 2H), 1.56-1.34(m, 7H), 1.31(s, 3H).	795.4	795.1
7	 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-((4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	809.4	809.1

10

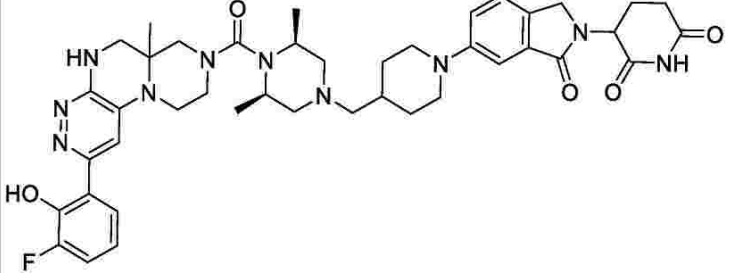
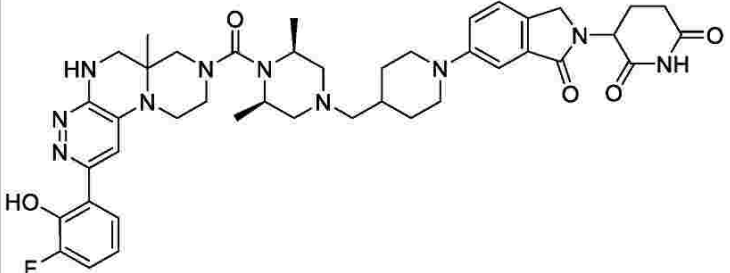
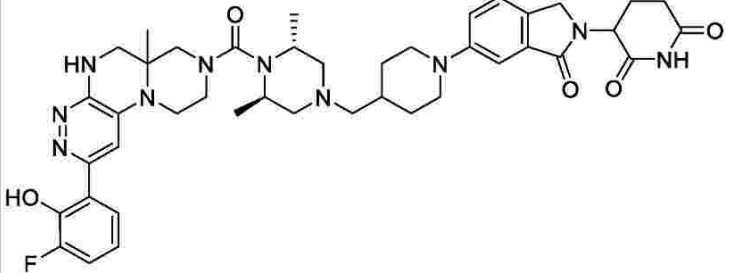
20

30

40

50

【表 7 - 5】

11	 3-(6-(4-(((3R, 5S)-4-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	795.4	795.4
12	 3-(6-(4-(((3R, 5S)-4-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	795.4	795.4
13	 3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	795.4	795.1

10

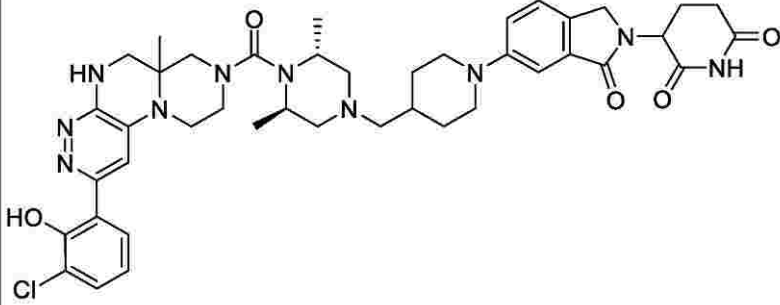
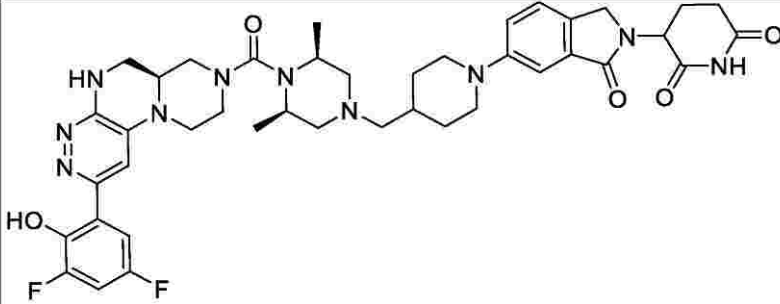
20

30

40

50

【表 7 - 6】

14	 3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	811.4	811.0
15	 3-(6-(4-(((3R, 5S)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.36(d, J=8.3Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 7.17(ddd, J=11.0, 8.3, 3.0Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 5.04(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.37-4.23(m, 2H), 4.10(d, J=12.5Hz, 1H), 3.77-3.55(m, 4H), 3.52(d, J=12.1Hz, 2H), 3.39-3.24(m, 2H), 3.08-3.01(m, 3H), 2.95(t, J=12.2Hz, 1H), 2.89-2.73(m, 5H), 2.72-2.63(m, 1H), 2.39(qd, J=13.3, 4.8Hz, 1H), 2.10-1.98(m, 2H), 1.86(d, J=12.8Hz, 2H), 1.42(q, J=12.1Hz, 2H), 1.04(d, J=6.2Hz, 6H).	799.4	799.3

10

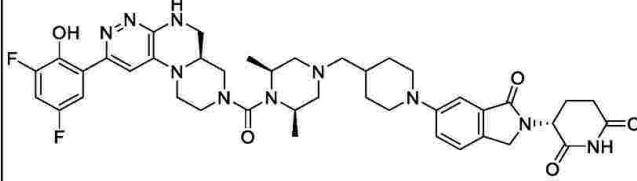
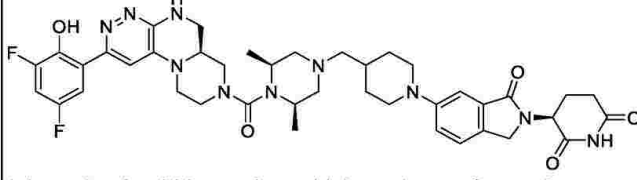
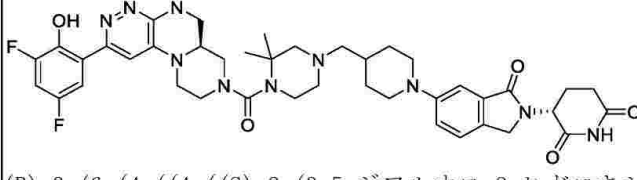
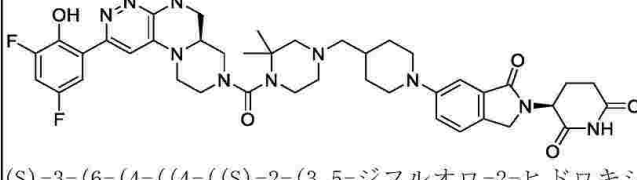
20

30

40

50

【表 7 - 7】

16	 (R)-3-(6-(4-(((3S, 5R)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	799.4	799.3
17	 (S)-3-(6-(4-(((3S, 5R)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	799.4	799.2
18	 (R)-3-(6-(4-((4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	799.4	799.2
19	 (S)-3-(6-(4-((4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	799.4	799.2

10

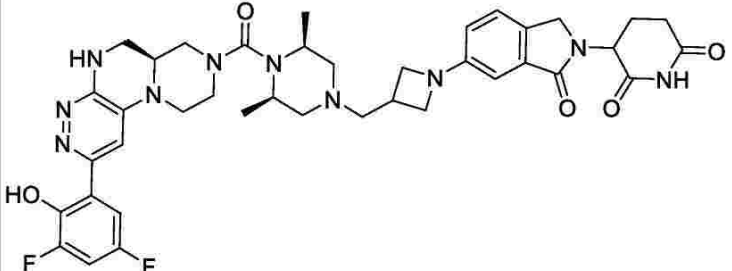
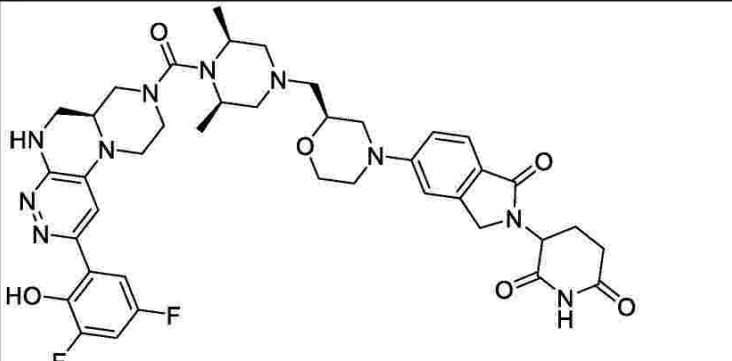
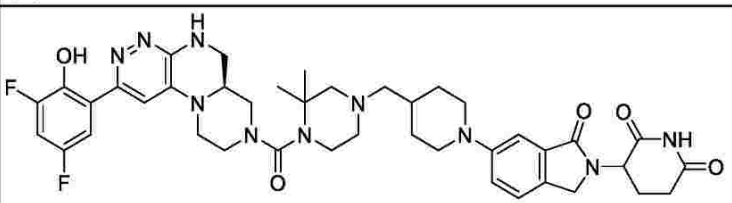
20

30

40

50

【表 7 - 8】

20	 3-(6-(3-(((3R, 5S)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	771.4	771.3
21	 3-(5-((S)-2-(((3R, 5S)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)モルホリノ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	801.4	801.3
22	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	799.4	799.3

10

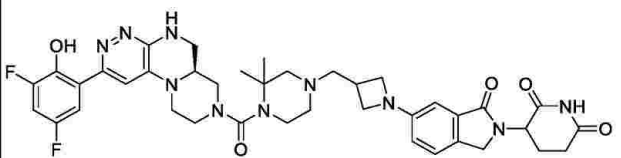
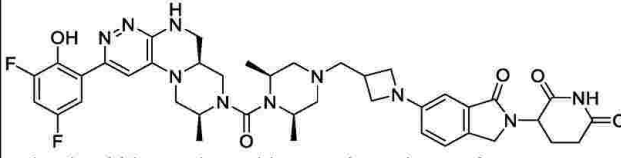
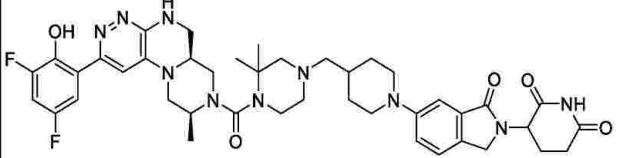
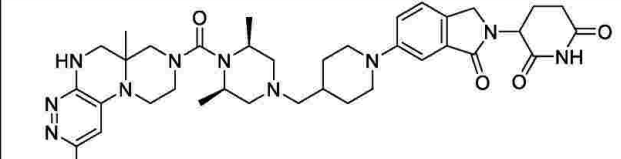
20

30

40

50

【表 7 - 9】

23	 3-(6-(3-((4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	771.4	771.2
24	 3-(6-(3-(((3S,5R)-4-((6aS,9S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	785.4	785.3
25	 3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	813.4	813.3
26	 3-(6-(4-(((3S,5R)-4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	813.4	813.3

10

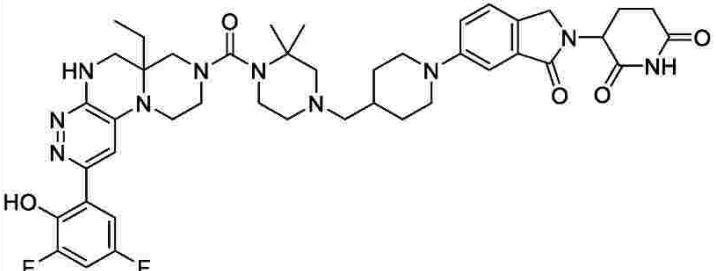
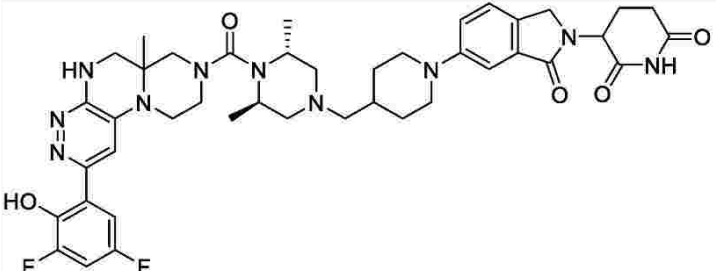
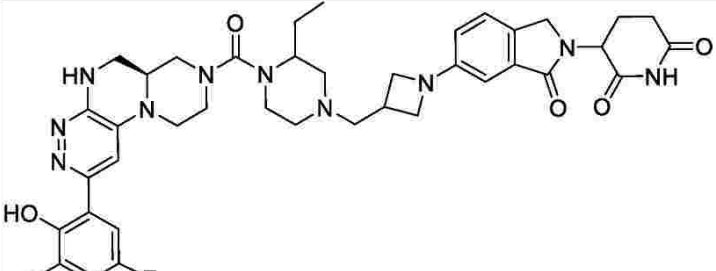
20

30

40

50

【表 7 - 10】

27	 3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	827.4	827.4
28	 3-(6-(4-(((3R,5R)-4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	813.4	813.1
29	 3-(6-(3-((4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	771.4	771.2

10

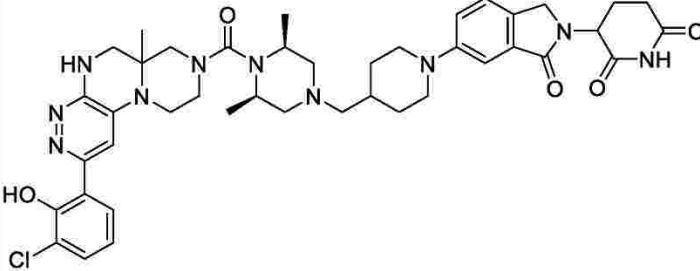
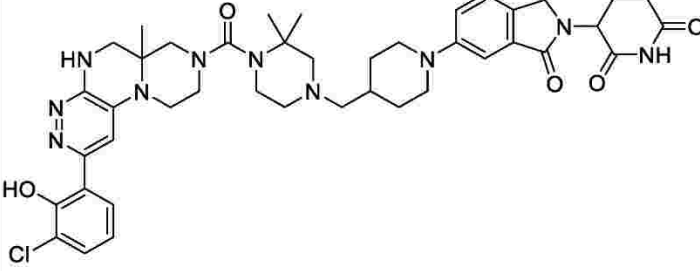
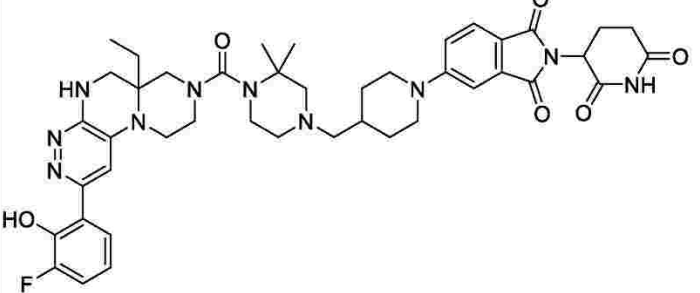
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

30	 3-(6-(4-(((3R, 5S)-4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (ジアステレオマーの混合物)	811.4	811.2
31	 3-(6-(4-(((4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (ジアステレオマーの混合物)	811.4	811.1
32	 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-((4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2':4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (ジアステレオマーの混合物)	823.4	823.4

10

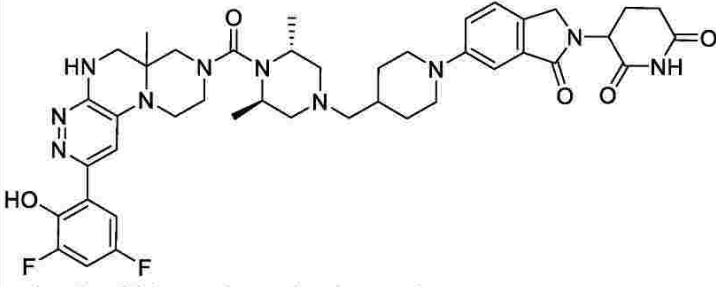
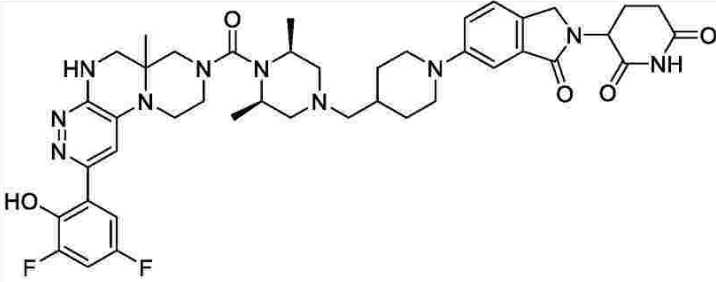
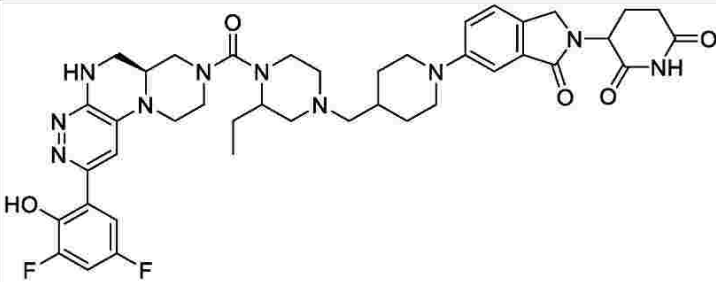
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

33	 3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	813.4	813.3
34	 3-(6-(4-(((3S, 5R)-4-(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	813.4	813.1
35	 3-(6-(4-(((4-(S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3-エチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	799.4	799.3

10

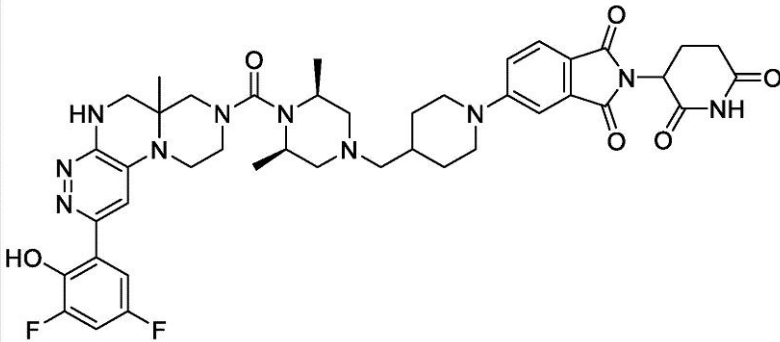
20

30

40

50

【表 7 - 13】

36	 5-(4-(((3S, 5R)-4-(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン(ジアステレオマーの混合物)	827.4	827.4
----	---	-------	-------

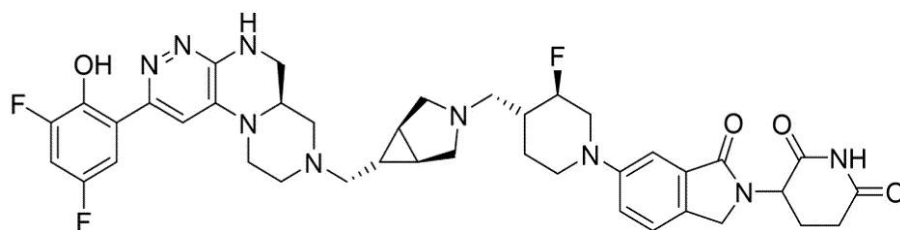
10

【0286】

実施例 37 及び 38 : 3 - (6 - ((3 R , 4 R) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 R) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1 及び 2)

20

【化 99】

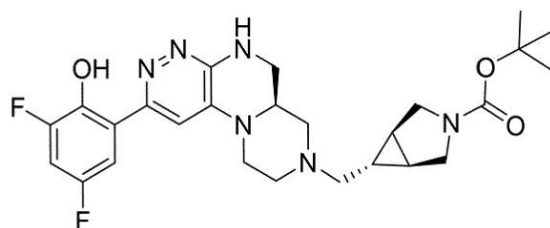


30

【0287】

ステップ 1 . (1 R , 5 S , 6 s) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 100】



40

DMF (1 . 00 mL) 中の酢酸 (100 μ L 、 1 . 70 mmol) 、 (R) - 2 , 4 - ジフルオロ - 6 - (6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール (111 mg 、 0 . 283 mmol 、 中間体 2) 、 (1 R , 5 S , 6 r) - 6 - ホルミル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (90 . 0 mg 、 0

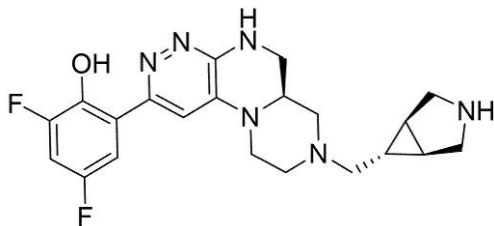
50

、 4.24 mmol ）、及び N,N -ジイソプロピルエチルアミン ($197\text{ }\mu\text{L}$ 、 1.13 mmol) の溶液を、室温で 1 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (180 mg 、 0.849 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を DCM (3.00 mL) で希釈し、水 ($2 \times 3\text{ mL}$) で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、 $0 \sim 10\%$ の MeOH / DCM の勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、 $(1R, 5S) - 6 - [[(10S) - 4 - (3, 5 - \text{ジフルオロ} - 2 - \text{ヒドロキシフェニル}) - 1, 5, 6, 8, 12 - \text{ペンタアザトリシクロ} [8.4.0.0.0.2, 7] \text{テトラデカ} - 2, 4, 6 - \text{トリエン} - 12 - \text{イル}] \text{メチル}] - 3 - \text{アザビシクロ} [3.1.0] \text{ヘキサン} - 3 - \text{カルボン酸 tert - ブチル}$ (140 mg 、収率 96%) を得た。 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 [\text{M} + \text{H}]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 515.3$ ；実測値： 515.1 。

【0288】

ステップ 2. $2 - ((S) - 8 - ((1R, 5S, 6r) - 3 - \text{アザビシクロ} [3.1.0] \text{ヘキサン} - 6 - \text{イル}) \text{メチル}) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - \text{ヘキサヒドロ} - 5\text{H} - \text{ピラジノ} [1', 2' : 4, 5] \text{ピラジノ} [2, 3 - c] \text{ピリダジン} - 2 - \text{イル}) - 4, 6 - \text{ジフルオロフェノール}$

【化101】

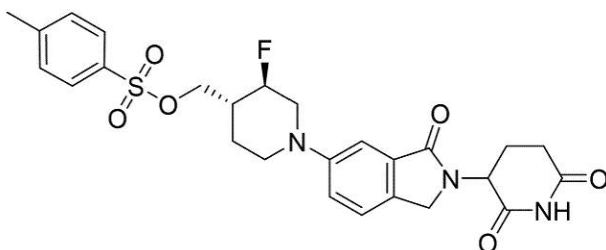


$1, 4 - \text{ジオキサン}$ (1.17 mL 、 37.9 mmol) 中の 4N HCl の溶液を、DCM (1.00 mL) 中の $(1R, 5S, 6s) - 6 - ((S) - 2 - (3, 5 - \text{ジフルオロ} - 2 - \text{ヒドロキシフェニル}) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - \text{ヘキサヒドロ} - 8\text{H} - \text{ピラジノ} [1', 2' : 4, 5] \text{ピラジノ} [2, 3 - c] \text{ピリダジン} - 8 - \text{イル}) \text{メチル}) - 3 - \text{アザビシクロ} [3.1.0] \text{ヘキサン} - 3 - \text{カルボン酸 tert - ブチル}$ (140 mg 、 0.272 mmol) の溶液に加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して、表題化合物 (120 mg 、収率 91%) をその HCl 塩として得た。材料を、更に精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_6\text{O} [\text{M} + \text{H}]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 415.2$ ；実測値： 415.1 。

【0289】

ステップ 3. $((3R, 4R) - 1 - (2 - (2, 6 - \text{ジオキソピペリジン} - 3 - \text{イル}) - 3 - \text{オキソイソインドリン} - 5 - \text{イル}) - 3 - \text{フルオロピペリジン} - 4 - \text{イル}) 4 - \text{メチルベンゼンスルホン酸メチル}$ (異性体 1 及び 2)

【化102】



ピリジン (1.07 mL 、 13.3 mmol) 中の $((3R, 4R) - 1 - (2 - (2, 6 - \text{ジオキソピペリジン} - 3 - \text{イル}) - 3 - \text{オキソイソインドリン} - 5 - \text{イル}) - 3 - \text{フルオロピペリジン} - 4 - \text{イル}) 4 - \text{メチルベンゼンスルホン酸メチル}$ (82.0 mg 、

0.218 mmol、中間体 22) の混合物に、塩化トシル (83.3 mg、0.440 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌した。追加の塩化トシルを、出発材料が消費されるまで、2 時間ごとに加えた。混合物を DCM で希釈し、有機相を水で洗浄した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、0 ~ 100% の EtOAc / DCM の勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac - ((3R, 4R) - 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) 4 - メチル - ベンゼンスルホン酸メチル (110 mg、収率 95%) を得た。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ に対する LCMS 計算値: $m/z = 530.2$; 実測値: 530.2.

10

【0290】

ステップ 4.3 - [5 - [(3R, 4R) - 4 - [[(1S, 5R) - 6 - [(10S) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 12 - イル] メチル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル] メチル] - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル] - 3 - オキソ - 1H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 1 及び 2)

DMF (1.00 mL) 中の 2 - [(10S) - 12 - [[(1S, 5R) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル] メチル] - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ - [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 4 - イル] - 4, 6 - ジフルオロフェノール; ジヒドロクロリド (20.0 mg、41.0 μmol)、((rac - 3R, 4R) - 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) 4 - メチル - ベンゼンスルホン酸メチル (24.0 mg、45.1 μmol)、N, N - ジイソプロピル - エチルアミン (42.9 μL 、0.246 mmol)、及びヨウ化ナトリウム (12.3 mg、82.1 μmol) の溶液を、130 で 1 時間撹拌した。粗混合物反応混合物を DMSO (15.0 mL) で希釈し、濾過し、濾液を C18 カラムでの分取 HPLC (0.1% TFA (水溶液) 中 7.6 ~ 27.6% の MeCN、 $\text{pH} = 2$) により精製して、白色固体状の表題化合物の TFA 塩 (2.50 mg、収率 7.6%、ピーク 2、異性体 2、実施例 38 5790) 及び (0.6 mg、1.9%、ピーク 1、異性体 1、実施例 37 5789) を得た。 $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4 [\text{M} + \text{H}]^+$ に対する LCMS 計算値: $m/z = 772.4$; 実測値: 772.1.

20

30

【0291】

実施例 39 ~ 41:

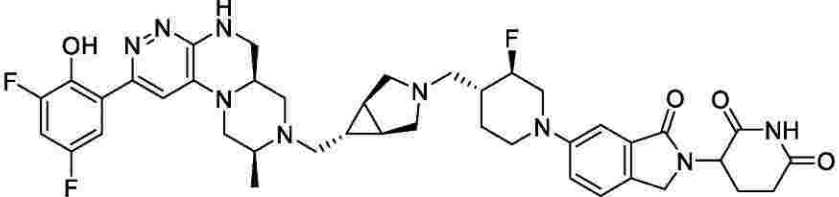
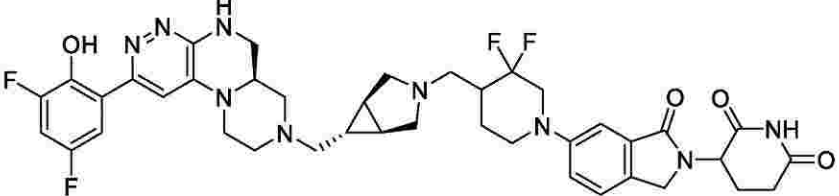
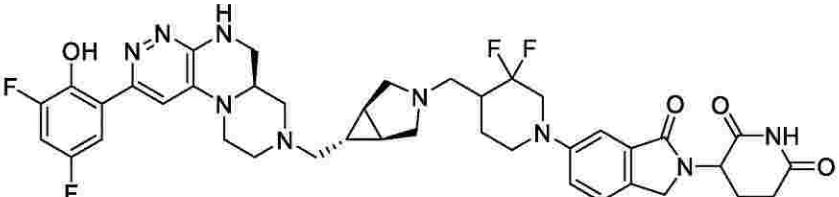
表 8 で以下に示す実施例を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 37 及び 38 の調製に使用した方法によって TFA 塩として調製した。

40

50

【表 8】

表 8. 実施例 39～41

実施例	構造/名称	計算 (M+H) $t_{m/z}$	実測 (M+H) $t_{m/z}$
39	 3-(6-((3R, 4R)-4-(((1R, 5S, 6R)-6-(((6aS, 9S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	786.4	786.2
40	 3-(6-(4-(((1R, 5S, 6r)-6-(((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	790.4	790.3
41	 3-(6-(4-(((1R, 5S, 6r)-6-(((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	790.4	790.3

【0292】

実施例 42 及び 43 : 3 - (6 - ((r a c - 3 R , 4 R) - 4 - (((3 S , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1 及び 2)

10

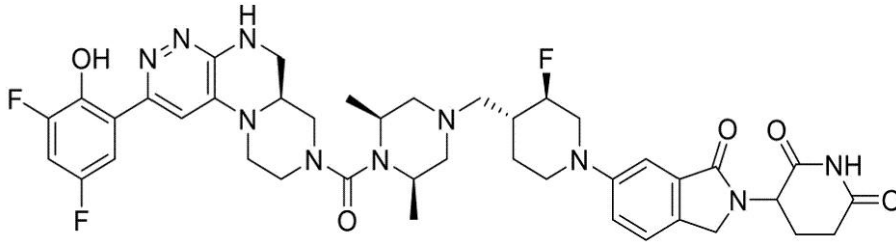
20

30

40

50

【化 1 0 3】



[(10S) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02, 7]テトラデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 12 - イル] - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] メタノン; 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (14.8 mg、20.0 μmol、適切な出発材料を用いて実施例 1、ステップ 1 と同様に調製)、((rac - 3R, 4R) - 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) 4 - メチルベンゼン - スルホン酸メチル (14.8 mg、30.0 μmol、実施例 37 及び 38、ステップ 3)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10 μL、90.0 μmol)、及びヨウ化ナトリウム (6.45 mg、40.0 μmol) の NMP (0.200 mL) 中の混合物を、120 で 1 時間撹拌した。混合物を、分取 HPLC (Waters CSH - C18、5 μM、30 × 100 mm、5 分かけて 6.1 ~ 26.1 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、3 - (6 - ((rac - 3R, 4R) - 4 - ((3S, 5R) - 4 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン; ビストリフルオロ酢酸 (0.600 mg、収率 3.40 %) (ピーク 1、異性体 1、実施例 42、5567) 及び 3 - (6 - ((3R, 4R) - 4 - ((3S, 5R) - 4 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン; ビストリフルオロ酢酸 (5.40 mg、収率 30.7 %) (ピーク 2、異性体 2、実施例 43、5568) を得た。C₄₁H₄₈F₃N₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 817.4; 実測値: 817.2.

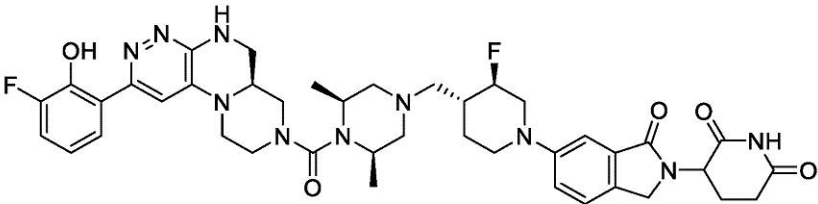
【0293】

実施例 44

表 9 で以下に示す実施例を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 42 及び 43 の調製に使用した方法によって TFA 塩として調製した。

【表 9】

表 9. 実施例 4 4

実施例	構造/名称	計算 (M+H) +m/z	実測 (M+H) +m/z
44	 3-(6-((3R, 4R)-3-フルオロ-4-(((3S, 5R)-4-((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	799.4	799.2

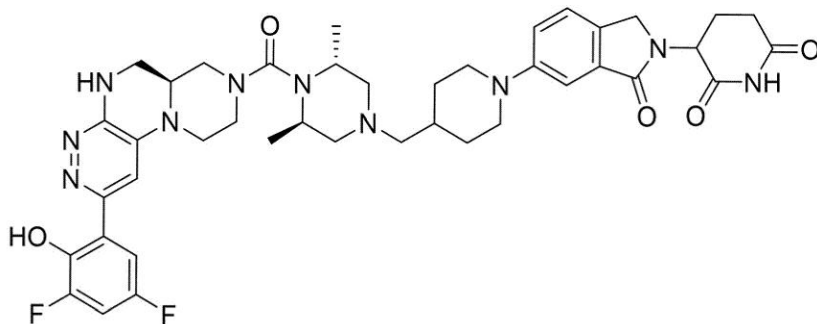
10

【0294】

実施例 4 5 : 3 - (6 - (4 - (((3 R , 5 R) - 4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

20

【化 1 0 4】



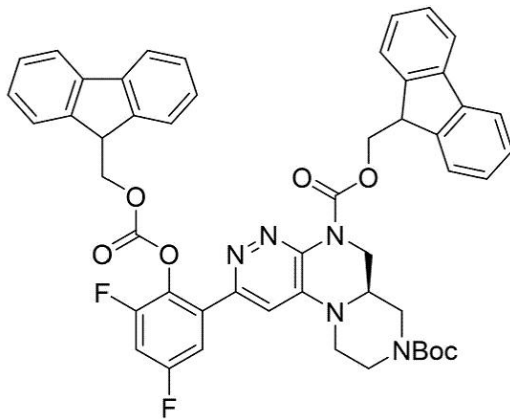
30

【0295】

ステップ 1 : (R) - 2 - (2 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸 5 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) 8 - (t e r t - ブチル)

40

【化 1 0 5】



10

(10R) - 4 - クロロ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (300 mg、0.700 mmol、中間体 1、ステップ 4)、(3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (135 mg、0.770 mmol)、炭酸セシウム (504.5 mg、1.55 mmol)、及び X Phos Pd G2 (83.1 mg、0.110 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (4.00 mL) 及び水 (0.500 mL) 中の混合物を N_2 で脱気し、反応混合物を 120 で 2 時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、飽和ブライン溶液で洗浄した。水相を DCM で抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、1, 4 - ジオキサン (4.00 mL) 及び水 (0.500 mL) の混合物に懸濁させ、9 - フルオレニルメトキシカルボニルクロリド (401 mg、1.55 mmol)、続いて重炭酸ナトリウム (355 mg、4.23 mmol) を加えた。室温で 4 時間撹拌した後、追加分の 9 - フルオレニルメトキシカルボニルクロリド (401 mg、1.55 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (355 mg、4.23 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を DCM 及び水で希釈した。層を分離させ、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - 2 - (2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸 5 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) 8 - (tert - ブチル) (492 mg、収率 81 %) を得た。 $C_{50}H_{44}F_2N_5O_7 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 864.3$ ；実測値：864.3。

20

30

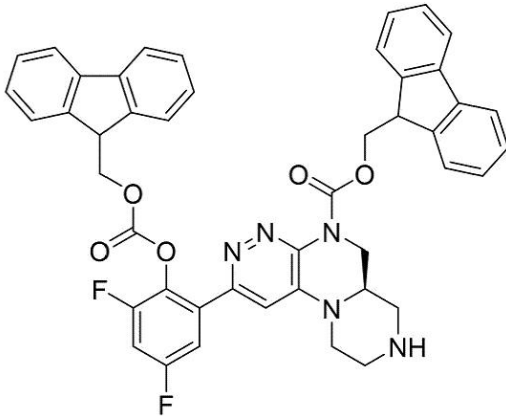
40

【0296】

ステップ 2：(R) - 2 - (2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5 - カルボン酸 (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル

50

【化 1 0 6】



10

(R)-2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5,8(6H)-ジカルボン酸5-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)8-(tert-ブチル)(421mg、0.487mmol)をDCM(4.87mL)に溶解させ、1,4-ジオキサン(0.610mL、2.44mmol)中4NのHCl溶液で処理した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、粗(R)-2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチルをHCl塩(407mg)として得た。材料を更に精製することなく使用した。C₄₅H₃₆F₂N₅O₅[M+H]⁺に対するLCMS計算値:m/z=764.3;実測値:764.2.

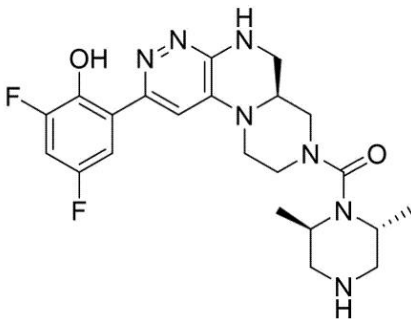
20

【0297】

ステップ3:(S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン

30

【化 1 0 7】



40

(3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(82.0mg、0.380mmol)を含むバイアルに、DCM(1.90mL)及びピリジン(0.08mL、0.96mmol)、続いてトリホスゲン(68.1mg、0.23mmol)を0で加えた。反応物を室温で1時間撹拌させた後、反応物をDCM及び1NのHCl水溶液で希釈した。層を分離させ、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をDCM(1.90mL)に懸濁させ、粗(R)-2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-5-カルボン酸(9H-フ 50

ルオレン - 9 - イル)メチル;ジヒドロクロリド(160mg、0.190mmol)及びトリエチルアミン(0.130mL、0.960mmol)を加えた。反応物を室温で48時間撹拌した。粗反応混合物をEtOAcで希釈し、有機相を飽和ブライン溶液で洗浄した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物をMeOH(3.00mL)に溶解させ、水(1.00mL)及び水酸化リチウム(20当量)を加えた。反応物を85℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を分取HPLC(Waters CSH-C18、5μM、30×100mm、5分かけて25.6~45.6%のMeCN/水(0.1%TFAを含む))により精製して、boc中間体を得た。2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.439mL)を、DCM(1.90mL)中のBoc中間体の溶液に加えた。反応物を室温で撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧濃縮して、((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノンをTFA塩(50.0mg、収率46%)として得た。材料を更に精製することなく使用した。C₂₂H₂₈F₂N₇O₂[M+H]⁺に対するLCMS計算値:m/z=460.2;実測値:460.1。

10

【0298】

ステップ4:3-(6-(4-((3R,5R)-4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

20

実施例1、ステップ2の調製について記載した手順と類似した手順を、((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)((2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メタノン;2,2,2-トリフルオロ酢酸で((2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン;2,2,2-トリフルオロ酢酸を置き換えて使用し、表題化合物を調製した。C₄₁H₄₉F₂N₁₀O₅[M+H]⁺に対するLCMS計算値:m/z=799.4;実測値:799.2。

30

実施例46~47:

【0299】

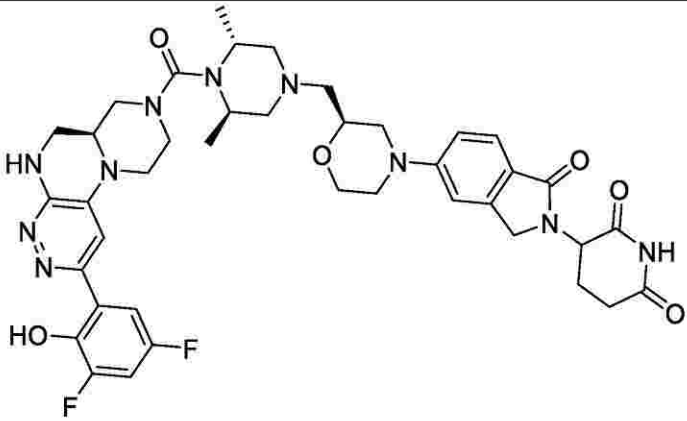
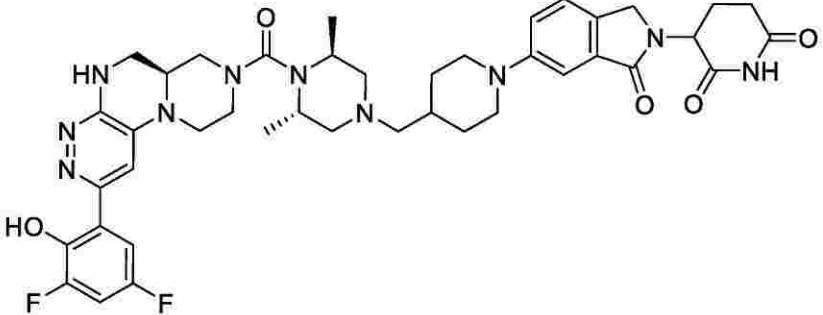
表10で以下に示す実施例を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例45の調製に使用した方法によってTFA塩として調製した。

40

50

【表 10】

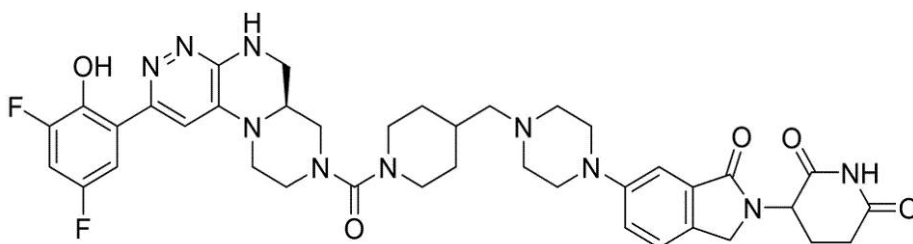
表 10. 実施例 46 ~ 47

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
46	 3-(5-((S)-2-(((3R,5R)-4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	799.4	799.3
47	 3-(6-(4-(((3S,5S)-4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	798.4	799.3

【0300】

実施例 48 : 3 - (6 - (4 - ((1 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 108】



【0301】

10

20

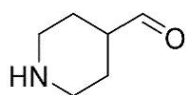
30

40

50

ステップ 1 . ピペリジン - 4 - カルバルデヒド

【化 1 0 9】



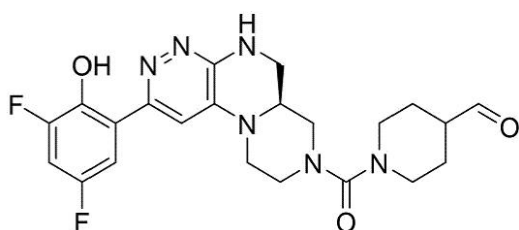
1, 4 - ジオキサン中の 4 N H C l の溶液 (2 0 m L 、 8 0 m m o l) を、 1, 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 1 - B o c - ピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒド (6 0 1 m g 、 2 . 8 2 m m o l) の溶液に滴加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、白色固体状の表題化合物塩酸塩の H C l 塩 (3 9 8 m g 、 収率 9 4 %) を得た。

10

【 0 3 0 2】

ステップ 2 . (S) - 1 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド

【化 1 1 0】



20

D C M (0 . 5 m L) 中のトリホスゲン (8 2 . 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の溶液を、 D C M (2 . 5 0 m L) 中のピペリジン - 4 - カルバルデヒド ; ヒドロクロリド (1 1 1 m g 、 0 . 7 4 0 m m o l) 及びピリジン (0 . 1 2 0 m L 、 1 . 4 8 m m o l) の溶液に 0 で加えた。反応物を 0 で 1 時間撹拌した後、室温に加温し、 3 時間撹拌した。反応物を 1 N H C l 水溶液 (5 . 0 0 m L) に注ぎ、水相を D C M (2 × 3 m L) で抽出した。合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を D C M (3 m L) に溶解させ、 2 , 4 - ジフルオロ - 6 - [(1 0 R) - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール ; ジヒドロクロリド (7 3 . 0 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l 、 中間体 2) 及びトリエチルアミン (0 . 1 0 m L 、 0 . 7 4 m m o l) を加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物をメタノール (1 5 m L) で希釈し、濾過し、濾液を C 1 8 カラムでの分取 H P L C (1 1 . 5 ~ 3 1 . 5 % の M e C N / 0 . 1 % T F A (水溶液) 、 p H = 2) により精製して、淡黄色油状の表題化合物の T F A 塩 (2 7 . 0 m g 、 収率 2 6 %) を得た。C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₆ O ₃ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 4 5 9 . 2 ; 実測値 : 4 5 9 . 0 .

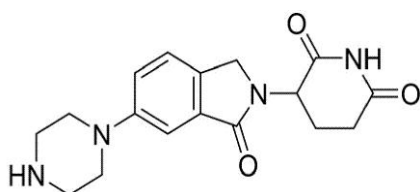
30

【 0 3 0 3】

ステップ 3 : 3 - (1 - オキソ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

40

【化 1 1 1】



4 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 3 6 . 0 m g 、 0 . 3 2 0 m m o l 、 中間体 2 3) を含むバイアルに、メタノール (1 . 5 0 m L) 及び 4

50

N H C l ジオキサン (1 . 5 0 m L 、 6 . 0 0 m m o l) を加えた。反応物を 1 . 5 時間攪拌した。反応物を濃縮して、オフホワイト色固体状の 3 - (1 - オキソ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ; ヒドロクロリド (1 1 5 . 0 m g 、 収率 9 9 %) を得た。C ₁₇ H ₂₁ N ₄ O ₃ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 3 2 9 . 2 ; 実測値 : 3 2 9 . 1 .

【 0 3 0 4 】

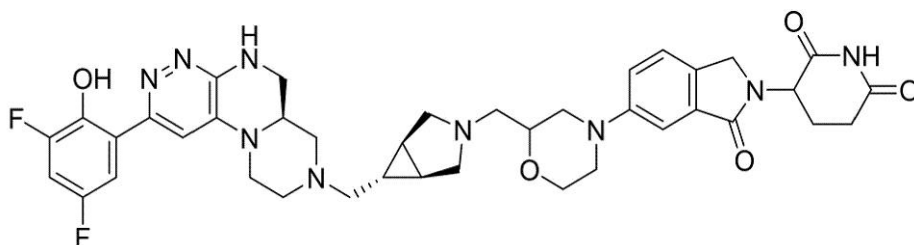
ステップ 4 : 3 - (6 - (4 - ((1 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン 10

(S) - 1 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] - ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (3 4 . 0 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) 、 3 - (1 - オキソ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン ; ヒドロクロリド (3 3 . 0 m g 、 9 0 . 0 μ m o l) 、 硫酸マグネシウム (2 9 . 0 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) 、 及び酢酸ナトリウム (2 8 . 0 m g 、 0 . 3 4 0 m m o l) の D M S O (1 . 0 0 m L) 中の溶液を、4 0 で 4 5 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 5 . 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を加え、反応物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を水 (1 . 0 m L) でクエンチし、D M S O (1 5 . 0 m L) で希釈した。混合物を濾過し、濾液を C 1 8 カラムでの分取 H P L C (7 . 6 ~ 2 7 . 6 % の M e C N / 0 . 1 % T F A (水溶液) 、 p H = 2) により精製して、白色固体状の表題化合物の T F A 塩 (3 2 . 0 m g 、 収率 3 0 %) を得た。C ₃₉ H ₄₅ F ₂ N ₁₀ O ₅ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 7 7 1 . 4 ; 実測値 : 7 7 1 . 2 . 20

【 0 3 0 5 】

実施例 4 9 : 3 - (6 - (2 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 6 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) モルホリノ 30

【 化 1 1 2 】



D M S O (1 . 5 0 m L) 中の 3 - [5 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (8 6 . 3 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l 、 中間体 2 6) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 3 3 m L 、 2 . 4 0 m m o l) を加えた。反応物を 0 に冷却し、D M S O (1 . 0 m L) 中の三酸化硫黄 - ピリジン (2 3 2 . 0 m g 、 1 . 4 6 m m o l) の溶液を滴加した。室温に加温し、3 時間攪拌した後、M e C N (2 . 5 0 m L) 中の 2 - [(1 0 S) - 1 2 - [[(1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] メチル] - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタザトリシクロ - [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 4 - イル] - 4 , 6 - ジフルオロフェノール ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (7 7 . 1 m g 、 0 . 1 2 0 m m o l 、 実施例 3 7 及び 3 8 、 ステップ 1) の溶液を加えた。0 で酢酸 (0 . 5 5 m L 、 9 . 6 1 m m o l) を加えた。氷 50

上に 10 分置いた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (256.0 mg、1.21 mmol) を加え、反応混合物を放置して室温に温ませ、一晩攪拌した。完了したら、水を加え、DMSO で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (Waters CSH Phenyl-hexyl、5 μM、30 × 100 mm、5 分かけて 8.0 ~ 20.0 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、3 - (6 - (2 - ((1R, 5S, 6s) - 6 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2'] : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオンをその TFA 塩として得た (35.2 mg、13 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 9H), 3.44 (d, J = 36.4 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.18 - 2.84 (m, 5H), 2.77 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.52 (s, 1H)。C₃₉H₄₄F₂N₉O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 756.3; 実測値: 756.2。【0306】

実施例 50 ~ 53 :

表 11 で以下に示す実施例を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 49 の調製に記載した方法によって TFA 塩として調製した。

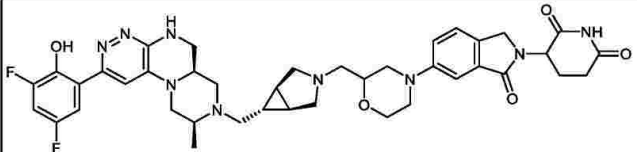
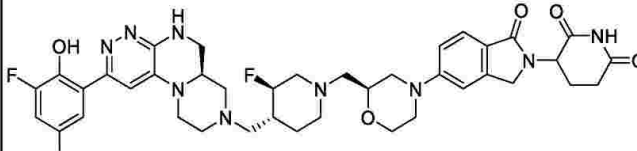
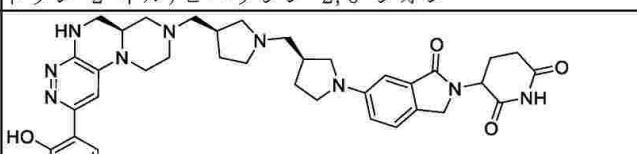
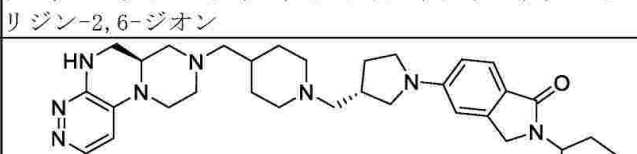
30

40

50

【表 1 1】

表 1 1. 実施例 5 0 ~ 5 3

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
50	 3-(6-(2-(((1R, 5S, 6r)-6-(((6aS, 9S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	770.4	770.2
51	 3-(5-((S)-2-(((3R, 4R)-4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)モルホリノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	776.4	776.2
52	 3-(6-((S)-3-(((R)-3-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	728.4	728.2
53	 3-(5-((S)-3-((4-((S)-2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	742.4	742.2

【0307】

実施例 5 4 : 3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

20

30

40

Oc1cc(F)cc(cc1F)-c2nn[nH]c3c2CN4CCN(CC4Cc5ccccc5)N6CCN(CC6)C7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)N9C(=O)C(=O)NC(=O)CC9=O

10

ステップ 1 : ((1 r , 4 r) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メタノール

20

p - トルエンスルホン酸 (3 6 . 0 m g 、 0 . 2 0 9 m m o l) 、 続い て D C M (3 0 m L) 中 の 3 , 4 - ジ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン (1 . 3 8 m L 、 1 5 . 1 m m o l) を 、 ((1 r , 4 r) - シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 4 - ジ イ ル) ジ メ タ ノ ー ル (2 . 0 0 g 、 1 3 . 9 m m o l) の 溶 液 に 0 で 加 え た 。 反 応 物 を 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 後 、 室 温 に 加 温 し 、 一 晩 攪 拌 し た 。 粗 反 応 混 合 物 を 飽 和 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 中 に 注 い で 、 層 を 分 離 さ せ た 。 有 機 物 を 水 で 洗 浄 し 、 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 濃 縮 し た 。 粗 材 料 を 、 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘ キ サ ン の 勾 配 で 溶 出 さ せ る シ リ カ ゲ ル フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て 、 透 明 油 状 の ((1 r , 4 r) - 4 - (((テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル) オ キ シ) メ チ ル) シ ク ロ ヘ キ シ ル) メ タ ノ ー ル (8 5 0 m g 、 収 率 2 7 %) を 得 た 。 注 : 生 成 物 は L C M S 上 で イ オ ン 化 し な い 。 中 間 体 を 次 の ス テ ッ プ で 直 接 使 用 し た 。

30

ステップ 2 : (1 r , 4 r) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルバルデヒド

The chemical structure shows a cyclohexane ring with a ketone group (=O) at the 4-position, indicated by a dashed bond. At the 1-position, there is a methylene group (-CH₂-) attached via a wedged bond. This methylene group is further connected to the 2-position of a tetrahydropyran ring through an oxygen atom, forming an ether linkage.

40

DCM (12.5 mL) 中の ((1r, 4r) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メタノール (286 mg、1.25 mmol) 及びデス・マーチンペルヨージナン (706 mg、1.66 mmol) の溶液を室温で2.5時間攪拌した。粗反応混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。層を分離させ、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、白色固体状の粗 ((1r, 4r) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル

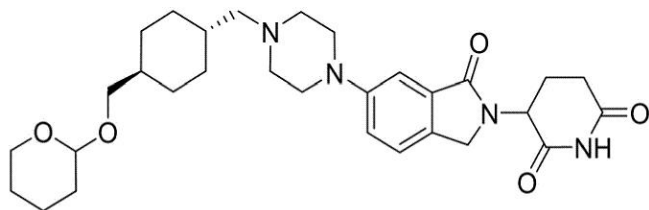
50

）オキシ）メチル）シクロヘキサン - 1 - カルバルデヒドを得た。材料を、更に精製することなく次のステップで使用した。注：生成物はイオン化しない。次のステップで直接使用した。

【0310】

ステップ3：3 - (1 - オキソ - 6 - (4 - ((1r, 4r) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化116】



10

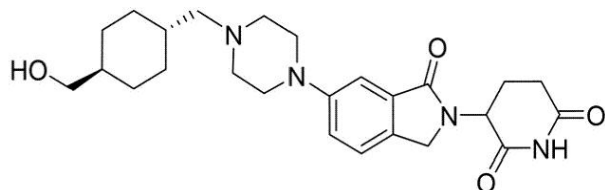
実施例48、ステップ4の調製について記載した手順に類似した手順を、粗(1r, 4r) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルバルデヒドで(S) - 1 - (2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラ - ジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド; 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸を置き換えて使用し、表題化合物を調製した。 $C_{30}H_{43}N_4O_5 [M+H]^+$ に対するLCMS計算値： $m/z = 539.3$; 実測値： 539.3 。

20

【0311】

ステップ4：3 - (6 - (4 - ((1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

【化117】



30

DCM (0.25 mL) 及びメタノール (0.25 mL) 中の3 - (1 - オキソ - 6 - (4 - ((1r, 4r) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (30.0 mg、60.0 μmol) の溶液を含む20 mLバイアルに、DCM (0.250 mL) 及びメタノール (0.250 mL) の1対1の混合物中のp - TSOH H_2O (1.50 mg、0.01 mmol) を加えた。反応混合物を35 で72時間撹拌した。粗反応混合物をメタノール (5 mL) で希釈し、生成物を分取HPLC (Waters CSH Phenyl - hexyl, 5 μM , 30 $\times$ 100 mm、5分かけて5.8 ~ 25.8%のMeCN / 水 (0.1% TFAを含む)) により精製して、白色固体状の3 - (6 - (4 - ((1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオンのTFA塩 (13 mg、収率51%) を得た。 $C_{25}H_{35}N_4O_4 [M+H]^+$ に対するLCMS計算値： $m/z = 455.3$; 実測値： 455.2 。

40

【0312】

ステップ5：3 - (6 - (4 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジ

50

フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

実施例 49 の調製について記載した手順と類似した手順を、3 - (6 - (4 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンで 3 - [5 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] - ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを置き換え、中間体 2 で 2 - [(10 S) - 12 - [[(1 S , 5 R) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] メチル] - 1 , 5 , 6 , 8 , 12 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 4 - イル] - 4 , 6 - ジフルオロフェノール ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸を置き換えて使用し、表題化合物を調製した。C₄₀H₄₈F₂N₉O₄ [M + H]⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 756 . 4 ; 実測値 : 756 . 3 .

10

20

30

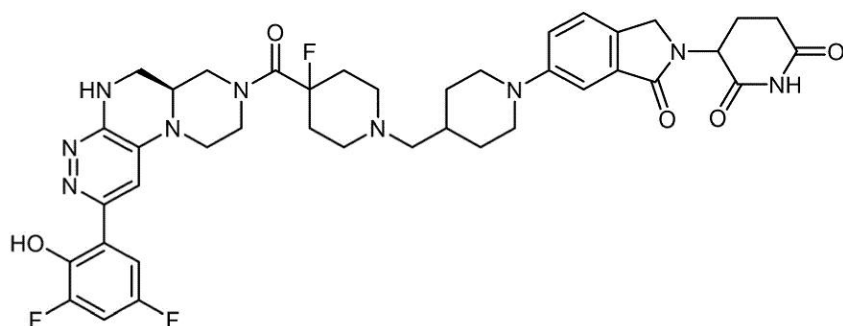
40

50

【 0 3 1 3 】

実施例 55 : 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

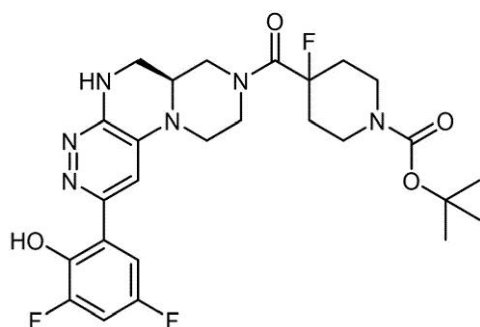
【 化 1 1 8 】



【 0 3 1 4 】

ステップ 1 : (S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 化 1 1 9 】



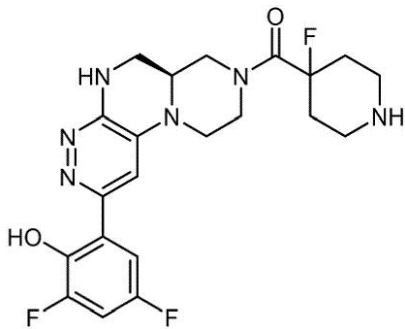
N , N - ジイソプロピルエチルアミン (50 . 0 μ L 、 0 . 310 mmol) 、 1 - [ビス (ジメチルアミノ) - メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (35 . 1 mg 、 90 . 0 μ mol)

1)、2,4-ジフルオロ-6-[(10R)-1,5,6,8,12-ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02,7]テトラデカ-2,4,6-トリエン-4-イル]フェノール;ジヒドロクロリド(33.2mg、80.0 μ mol、中間体2)、及び4-フルオロ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸(19.0mg、80.0 μ mol)のDMF(200 μ L)中の混合物を、室温で2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、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(0~10%のMeOH/DCM)により精製して、(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(35.0mg、収率83%)を得た。 $C_{26}H_{32}F_3N_6O_4[M+H]^+$ に対するLCMS計算値: $m/z=549.2$;実測値:549.1.

【0315】

ステップ2:(S)-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)(4-フルオロピペリジン-4-イル)メタノン

【化120】



20

(S)-4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]-ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(35.0mg、60.0 μ mol)を、DCM(1.00mL)中の1,4-ジオキサン(0.56mL、18.2mmol)中4Nの塩酸を用いて室温で1時間処理した。混合物を減圧濃縮して、(S)-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)(4-フルオロピペリジン-4-イル)メタノン;ジヒドロクロリド(16.0mg、収率48%)を得た。 $C_{21}H_{24}F_3N_6O_2[M+H]^+$ に対するLCMS計算値: $m/z=449.2$;実測値:449.0.

【0316】

ステップ3:3-(6-(4-(4-(4-(S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

40

3-[5-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(22.0mg、60.0 μ mol、中間体20)をDMSO(1.00mL)に溶解させた後、トリエチルアミン(80.0 μ L、0.550mmol)を加えた。DMSO(500 μ L)中の三酸化硫黄ピリジン(29.3mg、0.180mmol)を滴加し、反応物を1時間撹拌した。1時間後、[(10S)-4-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1,5,6,8,12-ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02,7]テトラデカ-2(7),

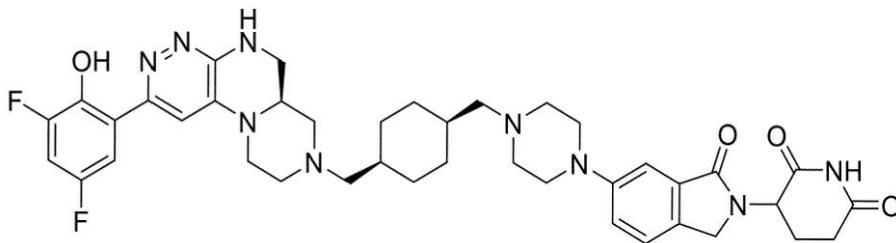
50

3, 5 - トリエン - 1, 2 - イル] - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メタノン; ジヒドロクロリド (16.0 mg、30.0 μ mol) 及び酢酸 (50 μ L、0.920 mmol) を ACN (1.00 mL) 中で加えた。混合物を 30 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (52.0 mg、0.250 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を、分取 HPLC (Waters CSH C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 7.7 ~ 27.7 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、TFA 塩の 3 - (6 - (4 - ((4 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (6.20 mg、収率 26 %) を得た。C₄₀H₄₅F₃N₉O₅ [M + H]⁺ に対する LCM S 計算値: m/z = 788.4; 実測値: 788.1.

【0317】

実施例 56: 3 - (6 - (4 - ((4 - ((1R, 4s) - 4 - ((S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

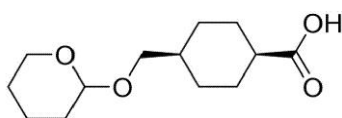
【化 121】



【0318】

ステップ 1: (1s, 4s) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【化 122】



100 mL の丸底フラスコに、シス - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルボン酸 (2.24 g、14.2 mmol)、DCM (33.0 mL)、及び p-TSOH · H₂O (49.0 mg、0.260 mmol) を加えた。反応物を 40 に加熱して、混合物を部分的に溶解させるのを助けた。反応物を -78 に冷却し、DCM (33.0 mL) 中の 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (1.41 mL、15.5 mmol) の溶液を、添加漏斗を介して 35 分間かけて滴加した。反応物を室温に加温した。4.5 時間後、反応物を 30.0 mL の飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、10 分間激しく撹拌した。溶液を、更なる飽和重炭酸ナトリウム及び DCM を含む分液漏斗に注いだ。有機層を分離させ、乾燥させ、減圧濃縮した。残留物を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させるシリカゲルフラッシュカラム (120 g) クロマトグラフィーにより精製して、透明油状の (1s, 4s) - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (1.00 g、収率 29 %) を得た。注: 生成物はイオン化せず、更なる精製を行うことなく次のステップで直接そのまま使用した

【0319】

10

20

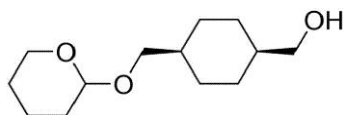
30

40

50

ステップ 2 : ((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メタノール

【化 1 2 3】



((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (1 3 5 m g 、 0 . 5 6 0 m m o l) を T H F (1 . 1 1 m L) に溶解させ、次いで 0 に冷却した。ボランテトラヒドロフラン (0 . 5 6 0 m L 、 0 . 5 6 0 m m o l) を滴加した。反応物を 0 で 1 0 分間攪拌した後、室温まで徐々に温ませた。5 時間後、反応物を M e O H でクエンチし、減圧濃縮した後、E t O A c に取り込み、水に注いだ。水相を E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、水、続いてブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、透明油状の ((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メタノール (7 5 . 5 m g 、 収率 5 9 %) を得た。注：生成物はイオン化せず、更なる精製を行うことなく次のステップで直接そのまま使用した

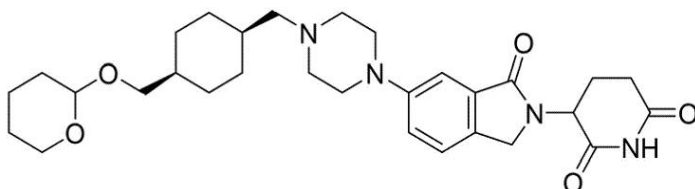
10

【0 3 2 0】

ステップ 3 : 3 - (1 - オキソ - 6 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

20

【化 1 2 4】



((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メタノール (2 8 . 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を D M S O (1 . 2 m L) 及びトリエチルアミン (0 . 1 4 m L 、 1 . 0 1 m m o l) に溶解させた。反応物を 0 に冷却し、D M S O (1 . 2 0 m L) 中の三酸化硫黄ピリジン (1 0 7 m g 、 0 . 6 7 0 m m o l) の溶液を滴加した。3 . 5 時間室温に置いた後、3 - (3 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (4 1 . 3 m g 、 0 . 1 3 0 m m o l 、 実施例 4 8 、 ステップ 3) 、 M e C N (1 . 2 0 m L) 、 及び酢酸 (0 . 2 5 m L 、 4 . 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 2 . 9 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を加えた。3 時間後、反応物を水でクエンチし、2 0 m L の D M S O で希釈し、L C M S 自動精製システム (5 分かけて 1 7 . 6 ~ 3 7 . 6 % の A C N / 水 0 . 1 % T F A 、 W a t e r s C S H - C 1 8 カラム) にロードして、3 - (1 - オキソ - 6 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) - メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (3 3 m g 、 5 0 %) をその T F A 塩 (白色粉末) として得た。C ₃₀ H ₄₃ N ₄ O ₅ [M + H] ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 5 3 9 . 3 ; 実測値 : 5 3 9 . 2 .

30

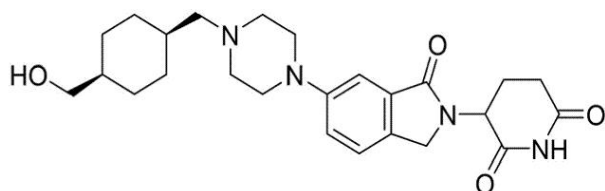
40

【0 3 2 1】

ステップ 4 : 3 - (6 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

50

【化 1 2 5】



3 - (1 - オキシ - 6 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H -
 ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル)
 - イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (33 . 0 m g 、 0 . 060 10
 mmol) に、 1 , 4 - ジオキサン (800 μ L) 及びジオキサン中 4 N の HCl (42
 0 μ L 、 1 . 68 mmol) を加えた。 1 . 5 時間後、揮発物を真空除去して、 3 - (6
 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペ
 ラジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオ
 ン (44 . 0 m g 、 定量収率) を白色固体状の HCl 塩として得た。 $C_{25}H_{35}N_4O$
 $4 [M + H]^+$ に対する LCMS 計算値 : $m/z = 455 . 3$; 実測値 : 455 . 1 . 3

【 0 3 2 2】

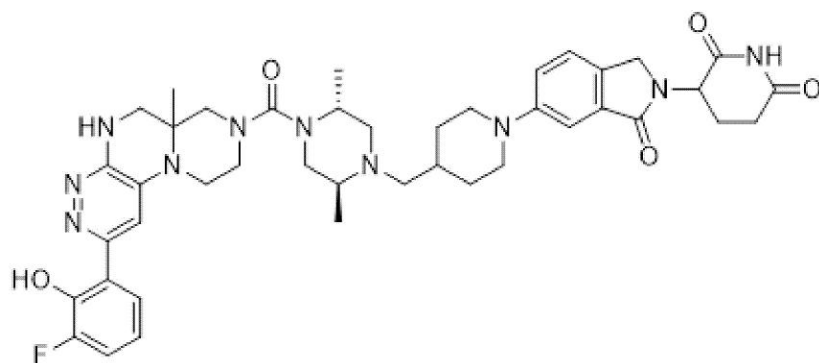
ステップ 5 : 3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 s) - 4 - (((S) - 2 - (3 , 5 - ジ
 フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8
 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチ 20
 ル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2
 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

3 - (6 - (4 - (((1 s , 4 s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メ
 チル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2
 , 6 - ジオン (21 . 0 m g 、 50 . 0 μ mol) を、 DMSO (500 μ L) 、 トリエ
 チルアミン ; TEA (50 . 0 μ L 、 0 . 390 mmol) に溶解させた。反応物を 0
 に冷却し、 DMSO (0 . 5 mL) 中の三酸化硫黄ピリジン (42 . 0 m g 、 0 . 26 m
 mol) を滴加した。 3 時間室温に置いた後、 (R) - 2 , 4 - ジフルオロ - 6 - (6 ,
 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ
 [2 , 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール (14 . 7 m g 、 50 . 0 μ mol 、 30
 中間体 2) 、 MeCN (1 . 00 mL) 、 及び酢酸 (110 μ L 、 1 . 85 mmol) を
 加え、 80 分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (48 . 96
 m g 、 0 . 23 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌させた。一晩の攪拌の後、反応物
 を水でクエンチし、 15 mL の DMSO で希釈し、 LCMS 自動精製システム (5 分か
 けて 10 . 4 ~ 23 . 4 % の ACN / 水 0 . 1 % TFA 、 Waters CSH - C18
 カラム) を使用して直接精製して、 3 - (6 - (4 - (((1 R , 4 s) - 4 - (((S)
) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1
 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダ
 ジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキ
 ソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (9 . 80 m g 、 19 %) を 40
 白色固体状の TFA 塩として得た。 $C_{40}H_{48}F_2N_9O_4 [M + H]^+$ に対する LCMS
 計算値 : $m/z = 756 . 4$; 実測値 : 756 . 2 .

【 0 3 2 3】

実施例 57 : 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒ
 ドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H
 - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル)
 - 2 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オ
 キソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 2 6】



10

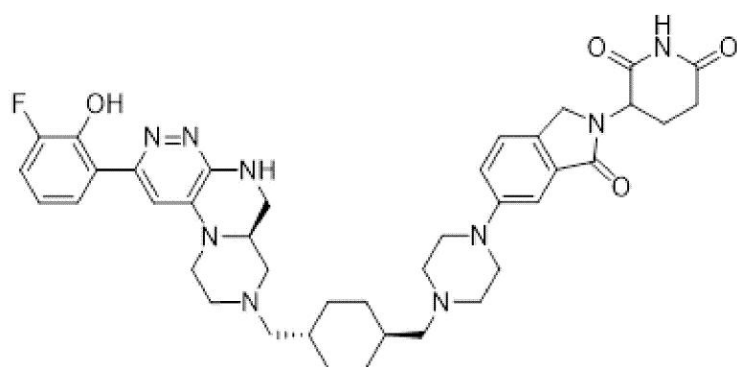
表題化合物を、適切な出発材料及び中間体を使用して、中間体 4、ステップ 1 ~ 10 について記載した手順と類似した手順を、ピペラジン - 1 - カルボン酸 (2S, 5R) - tert - ブチル 2, 5 - ジメチルでステップ 9 及び実施例 1 の (3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを置き換えて使用し、TFA 塩として調製した。C₄₂H₅₂FN₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 795.4；実測値：795.1。

【0324】

実施例 58：3 - (6 - (4 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メチル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

20

【化 1 2 7】



30

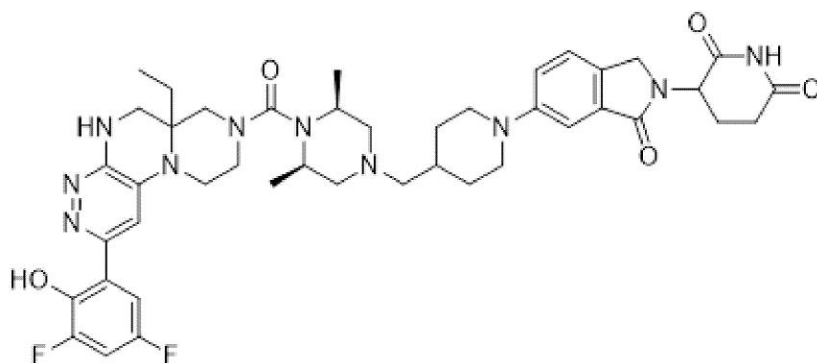
表題化合物を、実施例 54 のステップ 1 ~ 5 について記載した手順と類似した手順を、中間体 1 でステップ 5 の中間体 2 を置き換えて使用し、TFA 塩として調製した。C₄₀H₄₉FN₉O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 738.4；実測値：738.2。

【0325】

実施例 59：3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - エチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 1)

40

【化 1 2 8】



10

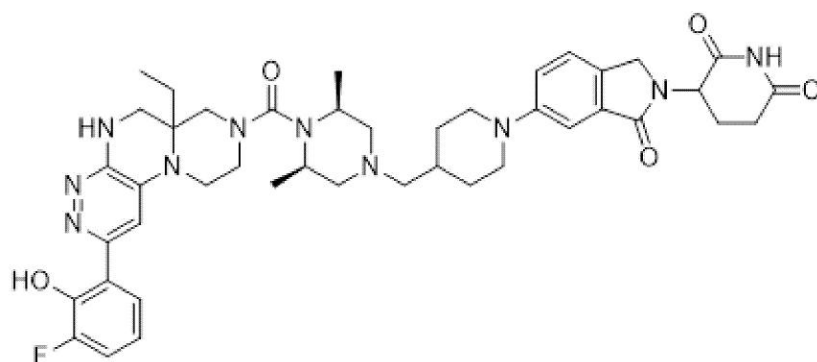
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。C₄₃H₅₃F₂N₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 827.4；実測値：827.2。

【0326】

実施例 60：3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 1)

20

【化 1 2 9】



30

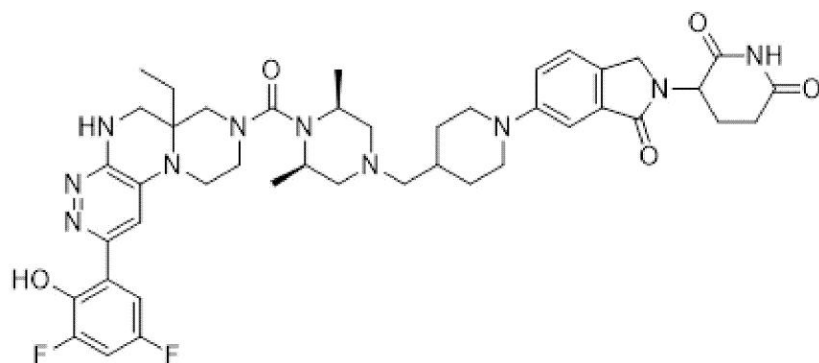
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。C₄₃H₅₄FN₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 809.4；実測値：809.2。

【0327】

実施例 61：3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - エチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 2)

40

【化 1 3 0】



10

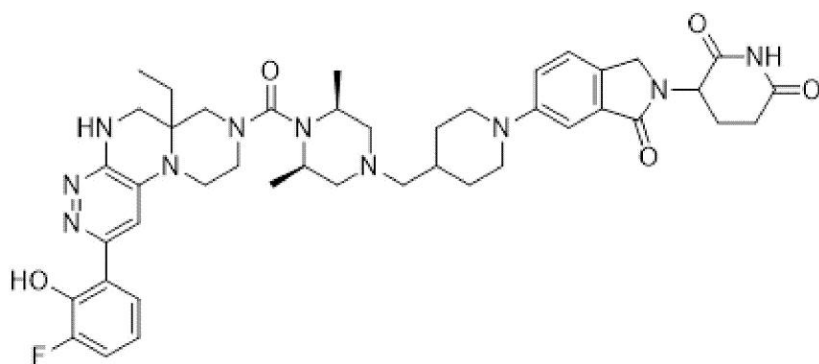
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。C₄₃H₅₃F₂N₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 827.4；実測値：827.1。

【0328】

実施例 62：3 - (6 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 2)

20

【化 1 3 1】



30

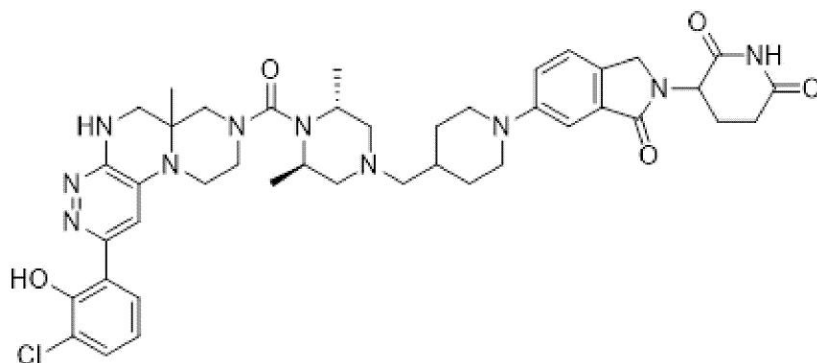
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。C₄₃H₅₄FN₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 809.4；実測値：809.4。

【0329】

実施例 63：3 - (6 - (4 - ((3R, 5R) - 4 - (2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - メチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 2)

40

【化 1 3 2】



10

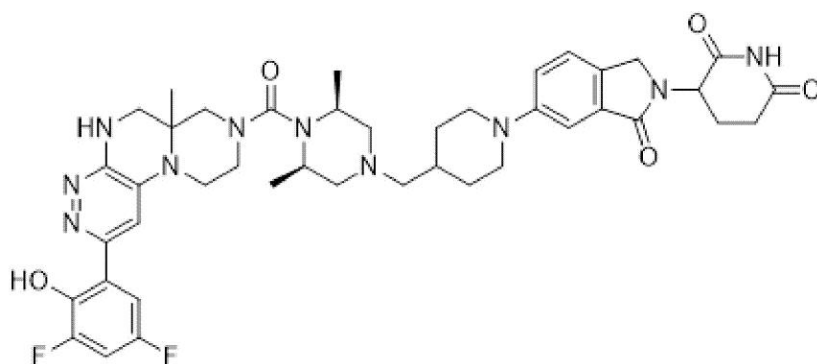
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。 $C_{42}H_{52}ClN_{10}O_5 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 811.4$ ；実測値： 811.0 。

【0 3 3 0】

実施例 64：3 - (6 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - (2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 2)

20

【化 1 3 3】



30

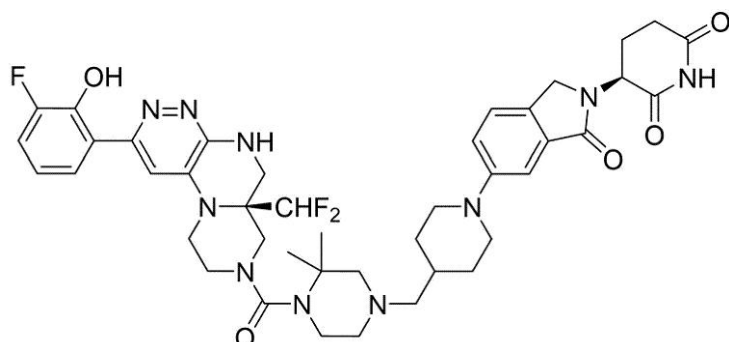
適切な出発材料及び中間体を使用し、実施例 1 について記載した手順と類似した手順を使用して、表題化合物を TFA 塩として調製した。 $C_{42}H_{51}F_2N_{10}O_5 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値： $m/z = 813.4$ ；実測値： 813.1 。

【0 3 3 1】

実施例 65：(S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - ((R) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

40

【化 1 3 4】



50

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (719 mg、3.4 mmol) を、DMF (10 mL) 中の酢酸 (0.48 mL、4.24 mmol)、(R) - (6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) (2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (610 mg、0.85 mmol)、及び中間体 38 (445 mg、1.28 mmol) の攪拌している溶液に 0 で加えた。反応混合物を 1 時間 0 で攪拌した。生成物混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC (Waters CSH - C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 8.1 ~ 28.1 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、(S) - 3 - (6 - (4 - ((R) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオンをその TFA 塩 (235 mg、24 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.27 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 3H), 3.65 - 3.35 (m, 7H), 3.15 (s, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 2.78 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.49 (q, J = 13.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.91 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.37 (m, 9H). C₄₂H₅₀F₃N₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 831.4; 実測値: 831.3.

【0332】

実施例 66 ~ 70

表 12 で以下に示す実施例 66 ~ 70 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 65 の調製に使用した方法によって TFA 塩として調製した。

10

20

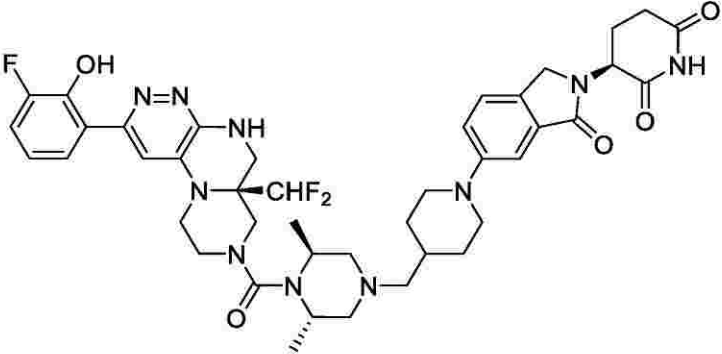
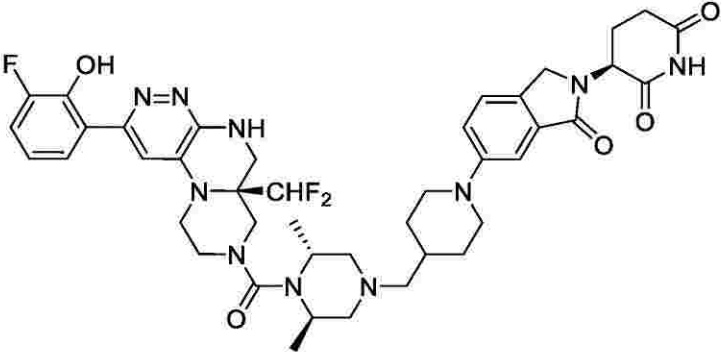
30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 1 2. 実施例 6 6 ~ 7 0

実施例	構造	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
66	 (S)-3-(6-(4-(((3S, 5S)-4-((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	831.4	831.1
67	 (S)-3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	831.4	831.1

10

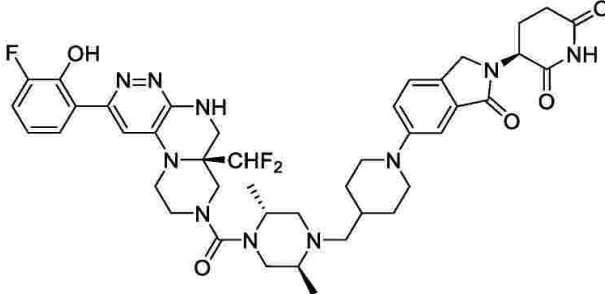
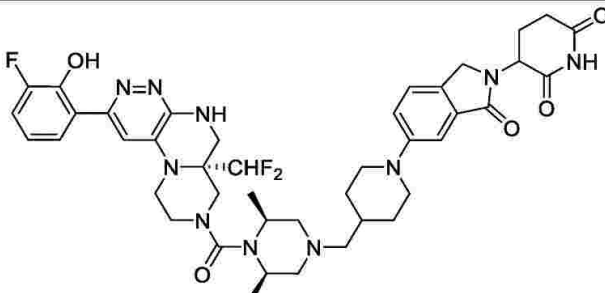
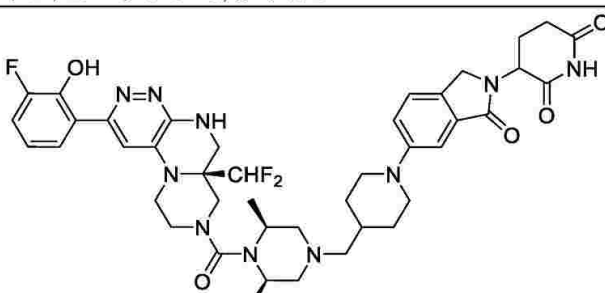
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

68	 (S)-3-(6-(4-((2S,5R)-4-((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	831.4	831.1
69	 3-(6-(4-((3R,5S)-4-((S)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	831.4	831.1
70	 3-(6-(4-((3R,5S)-4-((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	831.4	831.1

【0333】

実施例 71 . (S) - 3 - (6 - (4 - (((2 R , 4 S , 6 S) - 1 - ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

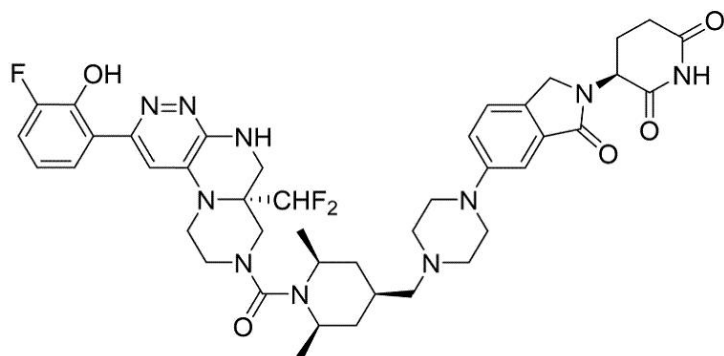
20

30

40

50

【化 1 3 5】

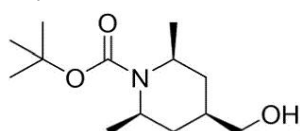


10

【0 3 3 4】

ステップ 1. (2R, 4r, 6S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 3 6】



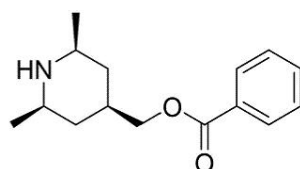
ボランテトラヒドロフラン錯体 (1 M、1.65 mL、1.65 mmol) を、THF (3.3 mL) 中の (2R, 4r, 6S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (170.0 mg、0.66 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応混合物を室温に一晩加温した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) でクエンチした。反応混合物を直接凝縮した。残留物を水 (30 mL) 及び EtOAc (30 mL) に溶解させた。水層を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、透明油状の (2R, 4r, 6S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (158 mg、98%) を得た。C₈H₁₈NO [M + H - C₅H₉O₂]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 144.1; 実測値: 144.0

20

【0 3 3 5】

ステップ 2. ((2R, 4r, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) 安息香酸メチル

【化 1 3 7】



30

塩化ベンゾイルを、DCM (2 mL) 中の (2R, 4r, 6S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (188 mg、0.77 mmol)、トリエチルアミン (118 μL、0.85 mmol)、及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (11 mg、0.09 mmol) の攪拌している溶液に加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。生成物混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、水 (30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム溶液 (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を DCM (6 mL) に溶解させた。塩酸 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、1.9 mL、7.7 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、白色粉末状の ((2R, 4r, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) 安息香酸メチルの HCl 塩 (220 mg、100%) を得た。C₁₅H₂₂NO₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 248.2; 実測値: 248.1

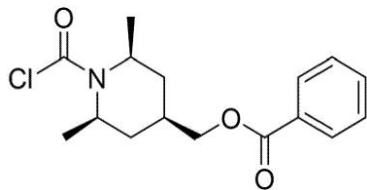
40

50

【0336】

ステップ3．((2R, 4r, 6S) - 1 - (クロロカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチル

【化138】



10

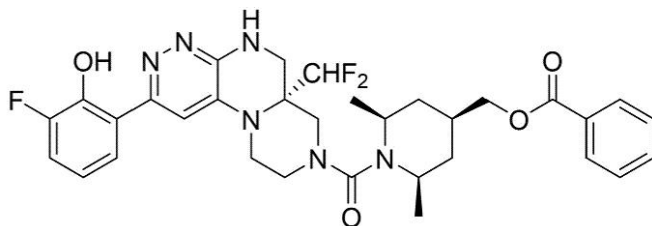
トリホスゲン(132mg、0.45mmol)を、DCM(5.8mL)中の((2R, 4r, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチル(330mg、1.16mmol)及びピリジン(0.47μL、5.8mmol)の撹拌している溶液に0 で加えた。反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。生成物混合物を、1M HCl水溶液(30mL)を含む分液漏斗に移した。希釈した生成物混合物をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、黄色油状の((2R, 4r, 6S) - 1 - (クロロカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチルを得た。残留物を更に精製することなく使用した。

【0337】

20

ステップ4．((2R, 4S, 6S) - 1 - ((S) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチル

【化139】



30

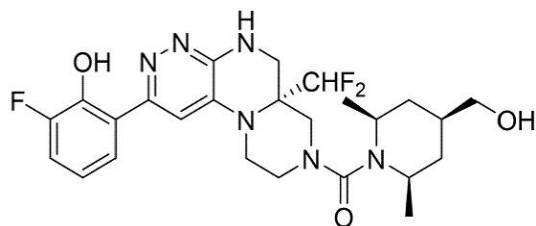
ジメチルアセトアミド(1mL)の溶液中の((2R, 4r, 6S) - 1 - (クロロカルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチル(252mg、0.81mmol)を、ジメチルアセトアミド(4mL)中の(R) - 2 - (6a - (ジフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 2 - イル) - 6 - フルオロフェノール(230.0mg、54mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(378μL、2.2mmol)、及び4 - (ジメチルアミノ)ピリジン(20mg、0.16mmol)の撹拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。生成物混合物を水(20mL)でクエンチした。希釈した生成物混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 15%のMeOH / DCMの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、((2R, 4S, 6S) - 1 - ((S) - 6a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3 - c]ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル)安息香酸メチル(195mg、58%)を得た。C₃₂H₃₆F₃N₆O₄ [M + H]⁺に対するLCMS計算値：m/z = 625.3；実測値：625.2

40

【0338】

50

ステップ 5 . ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2 R , 4 S , 6 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メタノン
【化 1 4 0】



10

炭酸カリウム (4 3 1 m g 、 3 . 1 m m o l) を、メタノール (4 m L) 中の ((2 R , 4 S , 6 S) - 1 - ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) 安息香酸メチル (1 9 5 m g 、 0 . 3 1 m m o l) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。生成物混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 0 m L) でクエンチした。希釈した生成物混合物を E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、0 ~ 20 % の MeOH / DCM の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2 R , 4 S , 6 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メタノン (5 2 m g 、 3 2 %) を得た。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ [M + H] $^+$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 521.3$; 実測値 : 521.1

20

【 0 3 3 9 】

ステップ 6 . (S) - 3 - (6 - (4 - ((2 R , 4 S , 6 S) - 1 - ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

30

DMSO (5 0 0 μ L) の溶液中の三酸化硫黄ピリジン錯体 (7 7 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を、DMSO (1 . 5 m L) 中の ((S) - 6 a - (ジフルオロメチル) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) ((2 R , 4 S , 6 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メタノン (4 2 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) 及びトリエチルアミン (1 3 5 μ L 、 0 . 9 7 m m o l) の攪拌している溶液に加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。生成物混合物を E t O A c (4 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 0 m L) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を次のステップで直接使用した。得られた残留物を DMF (3 m L) に溶解させた。 (S) - 3 - (1 - オキソ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (4 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を反応混合物に加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却した。酢酸 (9 3 μ L 、 1 . 6 m m o l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 6 m g 、 4 1 m m o l) を、反応混合物に 0 で順次加えた。反応混合物を 1 時間 0

40

50

で撹拌した。生成物混合物を水（１ｍＬ）及びアセトニトリル（１ｍＬ）でクエンチし、濾過した。濾液を、分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｐｈｅｎｙｌ－Ｈｅｘｙｌ、５μＭ、３０×１００ｍｍ、５分かけて５．９～２３．９％のＭｅＣＮ／水（０．１％ＴＦＡを含む））により精製して、（Ｓ）－３－（６－（４－（（（２Ｒ，４Ｓ，６Ｓ）－１－（（Ｓ）－６ａ－（ジフルオロメチル）－２－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ〔１′，２′：４，５〕ピラジノ〔２，３－ｃ〕ピリダジン－８－カルボニル）－２，６－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンをそのＴＦＡ塩として得た（２１．８ｍｇ、２１％）。¹

¹ ¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．５３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．１２－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，４．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．２Ｈｚ，６Ｈ）。Ｃ₄₂Ｈ₅₀Ｆ₃Ｎ₁₀Ｏ₅〔Ｍ＋Ｈ〕⁺に対するＬＣＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝８３１．４；実測値：８３１．３。

【０３４０】

実施例 ７２～７３

表１３で以下に示す実施例 ７２～７３を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 ７１の調製に使用した方法によってＴＦＡ塩として調製した。

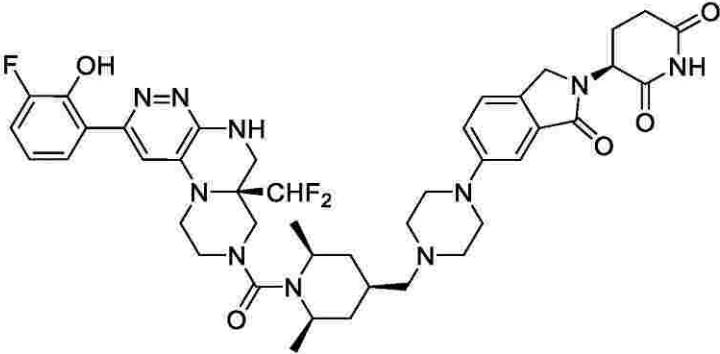
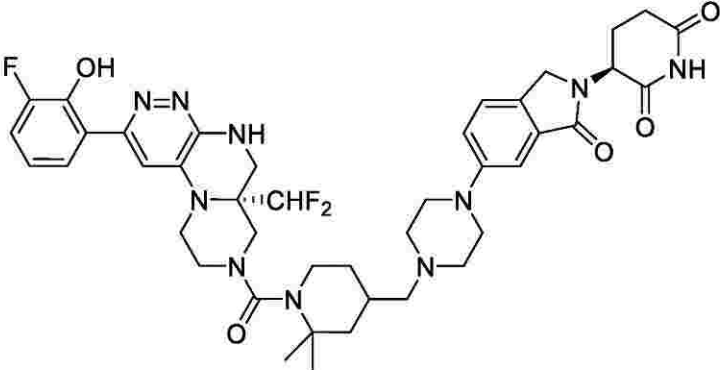
30

40

50

【表 1 3】

表 1 3. 実施例 7 2 ~ 7 3

実施例	構造	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
72	 (S)-3-(6-(4-(((2R, 4R, 6S)-1-((R)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	831.4	831.5
73	 (3S)-3-(6-(4-((1-((S)-6a-(ジフルオロメチル)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	831.4	831.3

【0 3 4 1】

実施例 7 4 . (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (6 a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1)

10

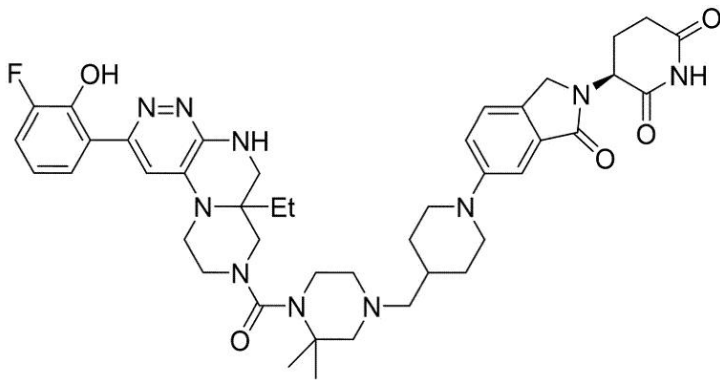
20

30

40

50

【化 1 4 1】



10

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (179 mg、0.84 mmol) を、DMF (6 mL) 中の酢酸 (0.12 mL、2.11 mmol)、中間体 40 (147 mg、0.211 mmol)、及び中間体 37 (112 mg、0.316 mmol) の攪拌している溶液に 0 で加えた。反応混合物を 1 時間 0 で攪拌した。生成物混合物を DMSO で希釈し、分取 HPLC (Waters CSH-C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 8.2 ~ 28.2 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) により精製して、3 - (6 - (4 - ((4 - (6a - エチル - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 20 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 1) をその TFA 塩として得た (55.5 mg、23 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 4H), 3.16 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.68 (ddd, J = 17.7, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 2.40 (qd, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.63 - 1.26 (m, 9H), 0.92 (s, 3H)。C₄₃H₅₄FN₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 809.4; 実測値: 809.2

30

【0342】

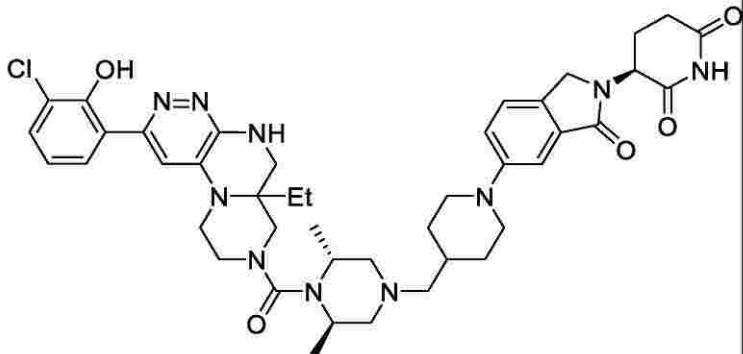
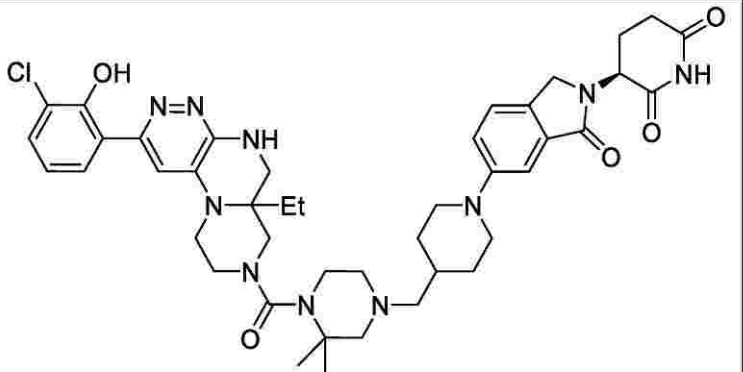
実施例 75 ~ 88

表 14 で以下に示す実施例 75 ~ 88 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 74 の調製に使用した方法によって TFA 塩として調製した。

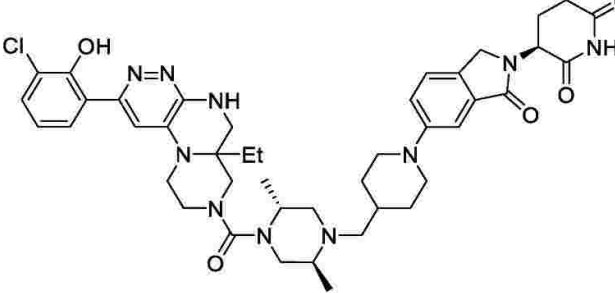
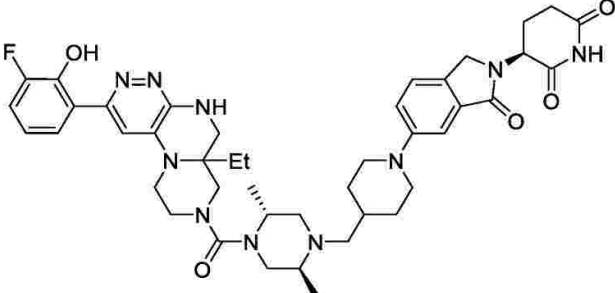
40

【表 1 4 - 1】

表 1 4. 実施例 7 5 ～ 8 8

実施例	構造	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
75	 (3S)-3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体 2)	825.4	825.2
76	 (3S)-3-(6-(4-(((4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体 1)	825.4	825.2

【表 1 4 - 2】

77	 (3S)-3-(6-(4-(((2S, 5R)-4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	825. 4	825. 1
78	 (3S)-3-(6-(4-(((2S, 5R)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2) ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7. 48(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 42-7. 27(m, 4H), 7. 13(s, 1H), 7. 02(td, J=8. 1, 4. 8Hz, 1H), 5. 14(dd, J=13. 3, 5. 1Hz, 1H), 4. 42(dd, J=17. 0, 9. 6Hz, 2H), 4. 26(s, 1H), 4. 00-3. 89(m, 1H), 3. 82(d, J=12. 4Hz, 2H), 3. 66(d, J=12. 6Hz, 2H), 3. 56-3. 33(m, 5H), 3. 26(d, J=12. 6Hz, 1H), 3. 23-3. 00(m, 2H), 3. 01-2. 85(m, 4H), 2. 78(ddd, J=17. 6, 4. 7, 2. 5Hz, 1H), 2. 50(qd, J=13. 2, 4. 7Hz, 1H), 2. 26-2. 09(m, 2H), 2. 05(d, J=12. 6Hz, 2H), 1. 91(d, J=12. 9Hz, 2H), 1. 71-1. 47(m, 3H), 1. 43(d, J=6. 3Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 1. 03(t, J=7. 4Hz, 3H).	809. 4	809. 2

10

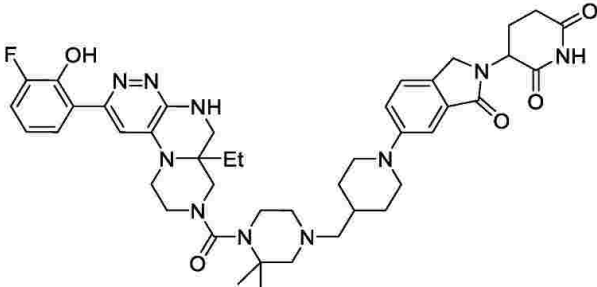
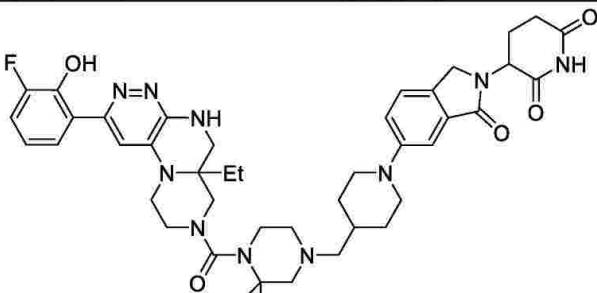
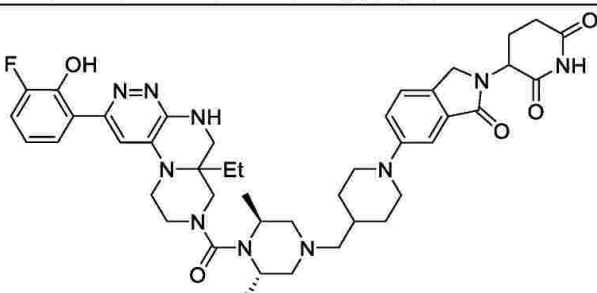
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

79	 3-(6-((4-((4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	809.4	809.2
80	 3-(6-((4-((4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	809.4	809.2
81	 3-(6-((4-(((3S,5S)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	809.4	809.2

10

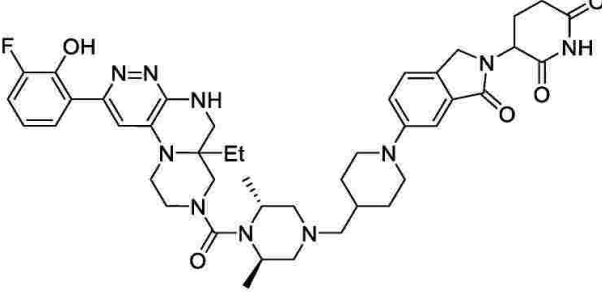
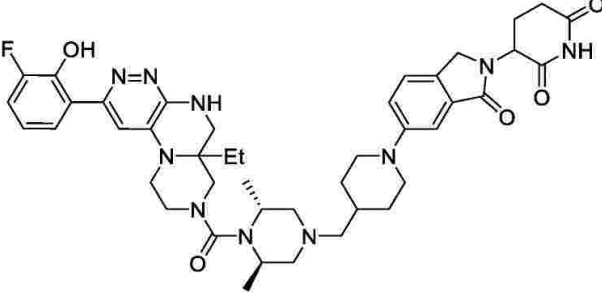
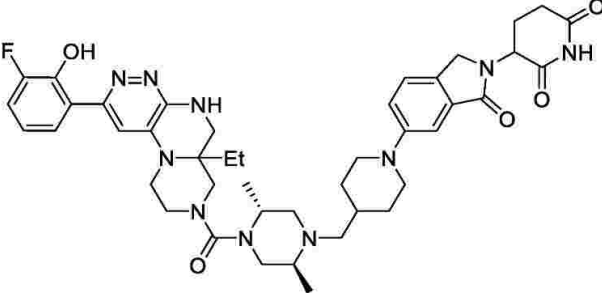
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

82	 3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	809.4	809.2
83	 3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	809.4	809.2
84	 3-(6-(4-(((2S, 5R)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	809.4	809.1

10

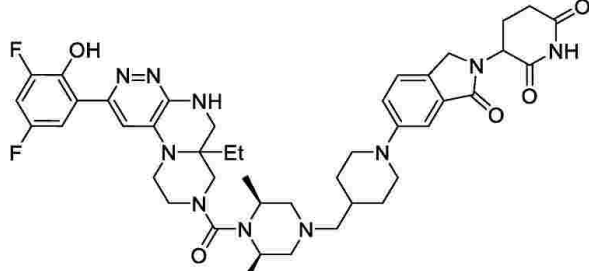
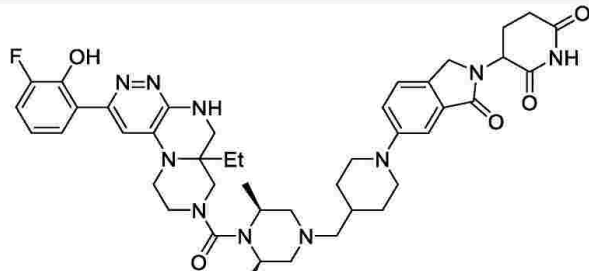
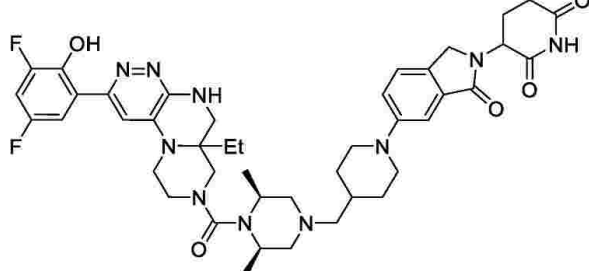
20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

85	 3-(6-(4-((3R, 5S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体 2)	827.4	827.2
86	 3-(6-(4-((3R, 5S)-4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体 2)	809.4	809.2
87	 3-(6-(4-((3R, 5S)-4-(2-(3, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体 1)	827.4	827.1

10

20

30

40

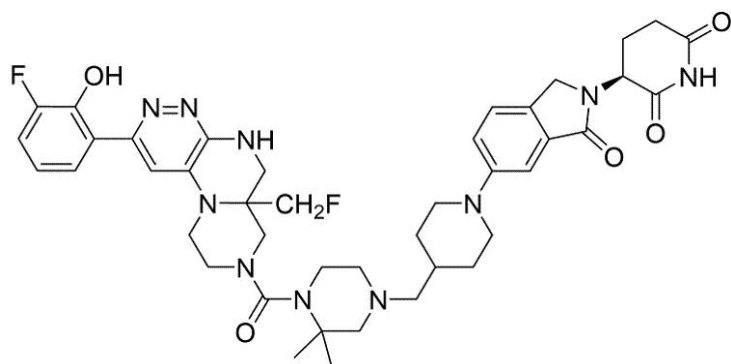
50

10

20

実施例 89 . (3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (フルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 2)

30



40

50

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H) , $7.39 - 7.28 \text{ (m, 4 H)}$, 7.20 (s, 1 H) , $7.03 \text{ (td, } J = 8.1, 4.8 \text{ Hz, 1 H)}$, $5.14 \text{ (dd, } J = 13.3, 5.1 \text{ Hz, 1 H)}$, $4.60 \text{ (d, } J = 47.5 \text{ Hz, 2 H)}$, $4.42 \text{ (dd, } J = 16.8, 8.6 \text{ Hz, 2 H)}$, 4.15 (s, 1 H) , $3.96 \text{ (d, } J = 9.7 \text{ Hz, 1 H)}$, $3.82 \text{ (d, } J = 12.6 \text{ Hz, 2 H)}$, $3.74 \text{ (d, } J = 12.5 \text{ Hz, 1 H)}$, $3.63 - 3.42 \text{ (m, 4 H)}$, $3.35 \text{ (dd, } J = 12.3, 2.4 \text{ Hz, 2 H)}$, $3.21 - 3.10 \text{ (m, 2 H)}$, $2.99 - 2.85 \text{ (m, 3 H)}$, $2.79 \text{ (ddd, } J = 17.6, 4.7, 2.5 \text{ Hz, 1 H)}$, $2.50 \text{ (qd, } J = 13.2, 4.7 \text{ Hz, 1 H)}$, $2.26 - 2.06 \text{ (m, 2 H)}$, $1.92 \text{ (d, } J = 12.8 \text{ Hz, 2 H)}$, $1.64 - 1.46 \text{ (m, 8 H)}$. $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_5 [\text{M} + \text{H}]^+$ に対する LCM S 計算値 : $m/z = 813.4$; 実測値 : 813.3

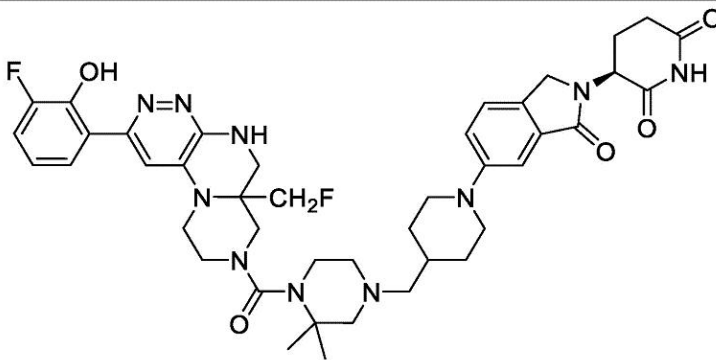
【 0 3 4 4 】

実施例 9 0

表 1 5 で以下に示す実施例 9 0 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 8 9 の調製に使用した方法によって T F A 塩として調製した。

【 表 1 5 】

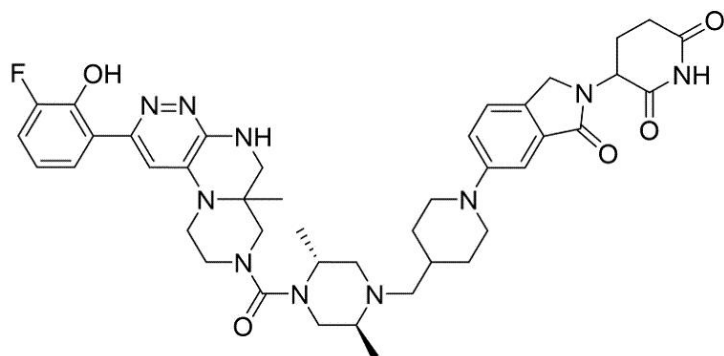
表 1 5 . 実施例 9 0

実施例	構造	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
90	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(フルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	813.4	813.2

【 0 3 4 5 】

実施例 9 1 . 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1)

【化 1 4 3】



10

【0 3 4 6】

ステップ 1 . 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン

【化 1 4 4】



20

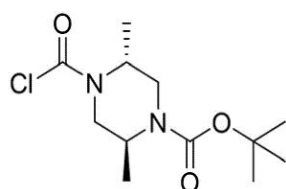
塩酸 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M 、 1 8 6 μ L 、 0 . 7 4 5 m m o l) を、 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 1) (3 2 m g 、 0 . 7 5 m m o l) の攪拌している溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮して、 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン (異性体 1) (2 7 m g 、 9 9 %) を H C l 塩として得た。 $C_{16}H_{17}FN_5O_2 [M+H]^+$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 330.1$; 実測値 : 329.9 .

30

【0 3 4 7】

ステップ 2 . (2 S , 5 R) - 4 - (クロロカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 1 4 5】



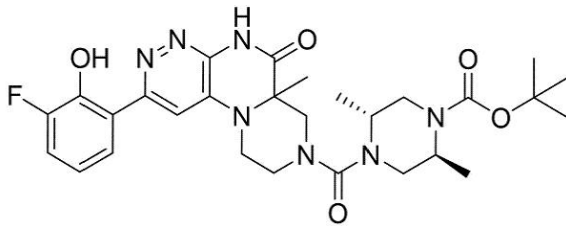
40

トリホスゲン (4 1 . 5 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を、 (2 S , 5 R) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (5 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 及びピリジン (5 7 μ L 、 0 . 7 0 m m o l) の攪拌している溶液に 0 で加えた。反応物を室温に加温し、 2 時間攪拌した。生成物混合物を 1 M H C l 水溶液 (3 0 m L) で洗浄した。水層を D C M (2 $\times$ 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を更に精製することなく使用した。黄色油状の (2 S , 5 R) - 4 - (クロロカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (6 2 m g 、 9 6 %) を得た。

【0 3 4 8】

50

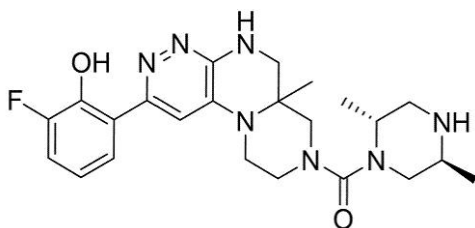
ステップ 3 . (2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)
【化 1 4 6】



10

DCM (1 mL) 中の (2 S , 5 R) - 4 - (クロロカルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45 mg、0 . 16 mmol) に、DCM (1 mL) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 (6 a H) - オン (異性体 1) (0 . 075 mmol) 及びトリエチルアミン (62 μ L、0 . 45 mmol) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。生成物混合物を、0 ~ 10 % の MeOH / DCM の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (28 mg、66 %) を得た。C₂₈H₃₇FN₇O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 570 . 3 ; 実測値 : 570 . 1
【0349】

ステップ 4 . ((2 R , 5 S) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1)
【化 1 4 7】



30

ボランテトラヒドロフラン錯体 (THF 中 1 M、0 . 43 mL、0 . 43 mmol) を、THF (1 . 5 mL) 中の (2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (40 mg、0 . 070 mmol) の攪拌している溶液に室温で加えた。反応混合物を 65 に加熱し、65 で一晩攪拌した。生成物混合物を 0 に冷却し、MeOH (3 mL) でクエンチした。クエンチした生成物混合物を 80 に加熱し、30 分攪拌した後、室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残留物を DCM (2 mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (173 μ L、2 . 27 mmol) を、希釈した残留物に室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。生成物混合物を減圧濃縮し、分取 HPLC (Waters C₁₈ - C₁₈、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 6 . 4 ~ 26 . 4 % の Me 40 50

CN / 水 (0 . 1 % T F A を含む)) により精製して、((2 R , 5 S) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1) (8 m g 、 2 5 %) をその T F A 塩として得た。C₂₃H₃₁FN₇O₂ [M + H]⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 4 5 6 . 3 ; 実測値 : 4 5 6 . 0

【 0 3 5 0 】

ステップ 5 . 3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) 10 - 2 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1)

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 . 2 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) を、酢酸 (7 . 5 μ L 、 0 . 1 3 m m o l) 、 (((2 R , 5 S) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1) (9 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) 、 及び 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (9 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) の D M F (1 m L) 中の撹拌している溶液に 0 で加えた。反応混合物を 1 時間 0 で撹拌した。生成物混合物を D M S O で希釈し、分取 H P L C (W a t e r s C S H - C 1 8 、 5 μ M 、 3 0 × 1 0 0 m m 、 5 分かけて 6 . 9 ~ 2 6 . 9 % の M e C N / 水 (0 . 1 % T F A を含む)) により精製して、3 - (6 - (4 - (((2 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1) (1 0 . 6 m g 、 7 1 %) をその T F A 塩として得た。C₄₂H₅₂FN₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 7 9 5 . 4 ; 実測値 : 7 9 5 . 1 .

【 0 3 5 1 】

実施例 9 2

表 1 6 で以下に示す実施例 9 2 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 9 1 の調製に使用した方法によって T F A 塩として調製した。

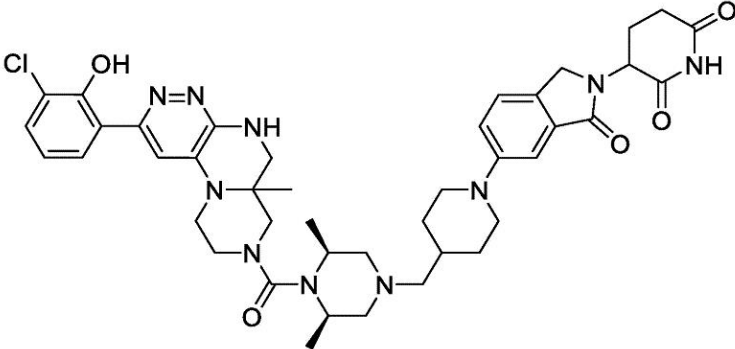
30

40

50

【表 16】

表 16. 実施例 92

実施例	構造	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
92	 3-(6-(4-(((3R, 5S)-4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	811.4	811.1

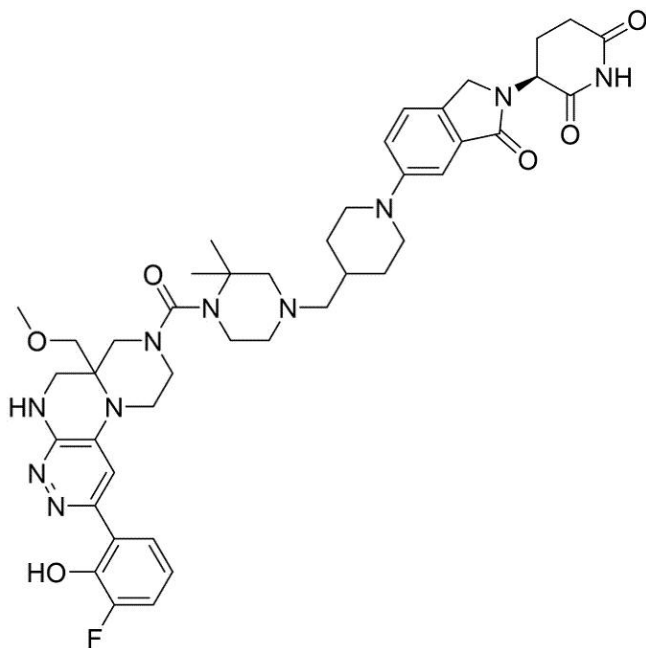
10

20

【0352】

実施例 93. ((2S, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-イル)メタノン(異性体1)

【化 148】



30

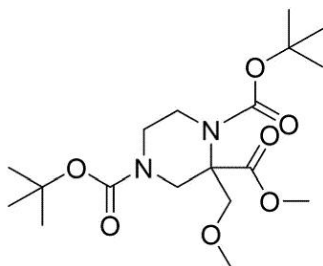
40

【0353】

ステップ 1: 2-メチル 2-(メトキシメチル)ピペラジン-1, 2, 4-トリカルボン酸 1, 4-ジ-tert-ブチル(ラセミ混合物)

50

【化 1 4 9】



THF (6 mL) 中の 2 - O - メチルピペラジン - 1 , 2 , 4 - トリカルボン酸 1 - O , 4 - O - ジ tert - ブチル (0 . 8 5 g 、 2 . 4 7 mmol) の溶液に、LiHMD S (4 . 9 4 mL 、 4 . 9 4 mmol) を - 7 8 で滴加した。混合物を - 7 8 で 0 . 5 時間撹拌した。混合物に、THF (2 mL) 中のプロモ (メトキシ) - メタン (0 . 3 4 mL 、 4 . 9 4 mmol) の溶液を - 7 8 で滴加した。反応物を 1 時間温ませた。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、濃縮し、シリカゲルカラム (0 ~ 70 % の EA / ヘキサン) で精製して、2 - メチル 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 , 2 , 4 - トリカルボン酸 1 , 4 - ジ - tert - ブチル (0 . 8 4 g 、 2 . 1 6 mmol 、 収率 88 %) を得た。C₁₃H₂₅N₂O₅ [M + H - C₅H₈O₂]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 289 . 2 ; 実測値 : 289 . 1 .

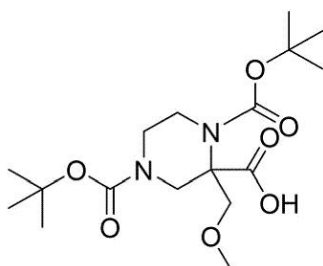
10

20

【 0 3 5 4】

ステップ 2 : 1 , 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (ラセミ混合物)

【化 1 5 0】



2 - メチル 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 1 , 2 , 4 - トリカルボン酸 1 , 4 - ジ - tert - ブチル (0 . 8 4 g 、 2 . 1 6 mmol) を、THF (6 mL) 、メタノール (6 mL) 、及び水 (6 mL) 中の LiOH · H₂O (0 . 8 5 g 、 20 . 28 mmol) を用いて 60 で一晩処理した。反応物を、4 N HCl 水溶液でクエンチし、DCM で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、1 , 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (メトキシメチル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (0 . 8 g 、 2 . 1 4 mmol 、 収率 98 %) を得た。C₁₂H₂₃N₂O₅ [M + H - C₅H₈O₂]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 275 . 2 ; 実測値 : 275 . 1 .

30

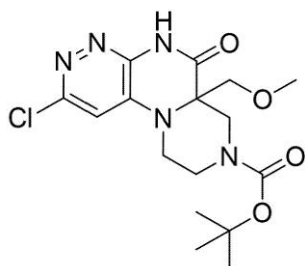
40

【 0 3 5 5】

ステップ 3 : 2 - クロロ - 6 a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (ラセミ混合物)

50

【化 1 5 1】

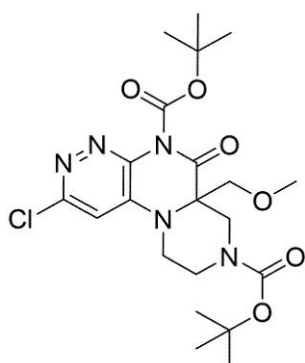


DCM (1.5 mL) 中の 2 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ビス [(2 - メチルプロ 10
 パン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピペラジン - 2 - カルボン酸 (0.86 g、2.3
 mmol) 及びピリジン (0.28 mL、3.45 mmol) の溶液に、DMF (436
 μ L) 及び塩化オキサリル (0.26 mL、2.99 mmol) を慎重に加えた。混合物
 を室温で 30 分間撹拌した。揮発物を減圧除去した後、DMF (3 mL)、N, N - ジイ
 ソプロピルエチルアミン (1.2 mL、6.89 mmol)、及び 4 - ブロモ - 6 - クロ
 ロピリダジン - 3 - アミン (0.48 g、2.3 mmol) を順次加えた。得られた混合
 物を 120 で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和ブ
 ライン溶液 (30 mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過
 し、減圧濃縮した。粗材料を、0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出させる
 シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - クロロ - 6 a - (20
 (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6 a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピ
 ラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert
 - ブチル (140 mg、0.36 mmol、収率 72 %) を得た。 $C_{16}H_{23}ClN_5O_4 [M + H]^+$ に対する LCM S 計算値 : $m/z = 384.1$; 実測値 : 384.1
 .

【0 3 5 6】

ステップ 4 : 2 - クロロ - 6 a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 6 a, 7, 9, 10
 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジ
 ン - 5, 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (ラセミ混合物)

【化 1 5 2】



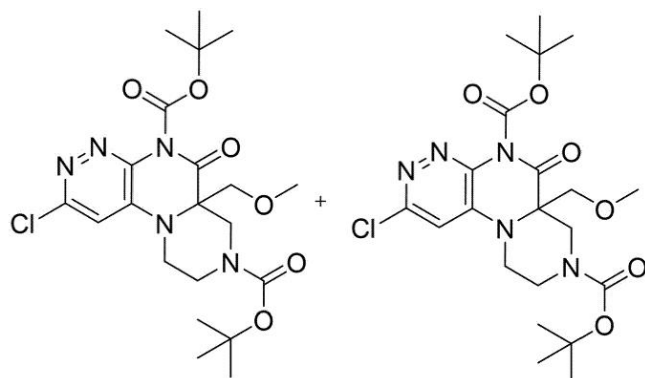
4 - クロロ - 10 - (メトキシメチル) - 9 - オキソ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタ
 アザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 1
 2 - カルボン酸 tert - ブチル (0.14 g、0.36 mmol) を THF (3 mL)
 に溶解させた。二炭酸ジ - tert - ブチル (0.25 mL、1.09 mmol) 及び 4 -
 (ジメチルアミノ) ピリジン (0.04 g、0.36 mmol) を加えた。混合物を室温
 で一晩撹拌した。反応物を DCM で希釈し、水で洗浄し、濃縮し、カラム (0 ~ 80 % の
 EA / ヘキサン) により精製して、4 - クロロ - 10 - (メトキシメチル) - 9 - オキソ
 - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ -
 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (140 mg、
 0.29 mmol、収率 79 %) を得た。 $C_{21}H_{31}ClN_5O_6 [M + H]^+$ に 40
 50

対する LCMS 計算値 : $m/z = 484.2$; 実測値 : 484.1 .

【 0357 】

ステップ 5 : 2 - クロロ - 6a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルのキラル分離 (異性体 1 及び 2)

【 化 153 】



10

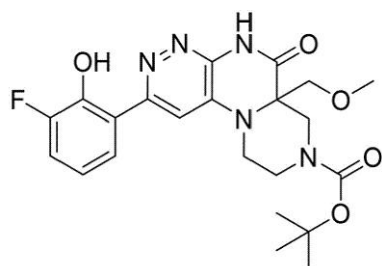
2 - クロロ - 6a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (644 mg、1.33 mmol) のラセミ混合物を、キラル分離 (Lux Cellulose - 2 カラム、20 mL / 分の 10 : 90 のヘキサン / IPA : MeOH (1 : 1)) に供して、2 - クロロ - 6a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (280 mg、収率 43.5%、ピーク A、異性体 1) 及び 2 - クロロ - 6a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 5, 8 (6H) - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (280 mg、収率 43.5%、ピーク B、異性体 2) を得た。C₂₁H₃₁ClN₅O₆ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : $m/z = 484.2$; 実測値 : 484.1 .

30

【 0358 】

ステップ 6 : 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)

【 化 154 】



40

4 - クロロ - 10 - (メトキシメチル) - 9 - オキソ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザ - トリシクロ - [8.4.0.0.2, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (異性体 1) (140.0 mg、0.29 mmol)、3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (90.21 mg、0.58 mmol)、XPhos Pd G2 (45.5 mg、0.06 mmol)、及び炭

50

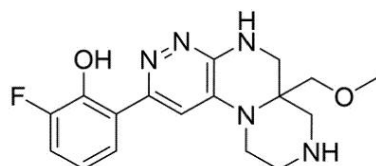
酸セシウム (188.5 mg、0.58 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の混合物を 85 で 3 時間撹拌した。反応物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラム (0 ~ 100 % の EA / Hex、続いて 0 ~ 15 % の MeOH / DCM) で精製して、4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 10 - (メトキシメチル) - 9 - オキソ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 12 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、0.26 mmol、収率 90 %) を得た。C₂₂H₂₇FN₅O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 460.2; 実測値: 460.2.

【0359】

10

ステップ 7: 2 - フルオロ - 6 - (6a - (メトキシメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール (異性体 1)

【化 155】



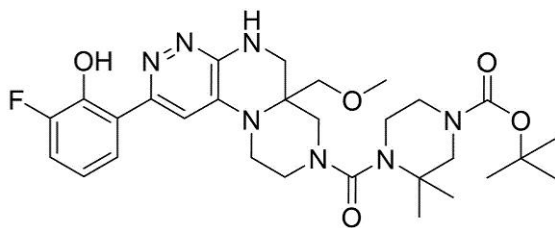
室温の THF (3 mL) 中の 4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 10 - (メトキシメチル) - 9 - オキソ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 12 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (120.0 mg、0.26 mmol) の混合物に、ボラン; テトラヒドロフラン (2.61 mL、2.61 mmol) を加えた。混合物を 60 で 2 時間撹拌した。反応物を、MeOH の液滴でクエンチし、EA で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、中間体を得て、これを THF (3 mL) 及びメタノール (1.5 mL) に溶解させ、これに酢酸 (0.45 mL、7.83 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (164.12 mg、2.61 mmol) を加えた。混合物を 80 で一晩撹拌した。混合物を、分取 LCMS (Waters C₁₈ - C18、5 µM、30 × 100 mm、5 分かけて 23.5 ~ 43.5 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 10 - (メトキシメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 12 - カルボン酸 tert - ブチル (32 mg、0.07 mmol、収率 27 %) を得た。生成物を DCM (1 mL) 中のジオキサン中 4 N の塩酸 (1.0 mL、4.0 mmol) を用いて室温で 1 時間処理し、揮散乾固させて、2 - フルオロ - 6 - [10 - (メトキシメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル] フェノールを HCl 塩として得た (30 mg、0.07 mmol、収率 27 %)。C₁₇H₂₁FN₅O₂ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 346.2; 実測値: 346.1.

【0360】

40

ステップ 8: 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)

【化 1 5 6】

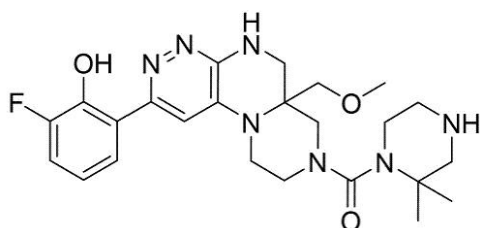


DMA (1 mL) 中の 2 - フルオロ - 6 - [10 - (メトキシメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール (異性体 1) (10.0 mg、0.02 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.24 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.88 mg、0.01 mmol) を加えた。混合物を 5 分間撹拌した後、DMA 中の 4 - カルボノ - クロリドイル - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (13.23 mg、0.05 mmol) の溶液を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、分取 CMS (Waters CSH - C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 27 ~ 47 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 mg、0.01 mmol、収率 43 %) を得た。C₂₉H₄₁FN₇O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 586.3 ; 実測値 : 586.1 .

【0361】

ステップ 9 : (2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1)

【化 1 5 7】

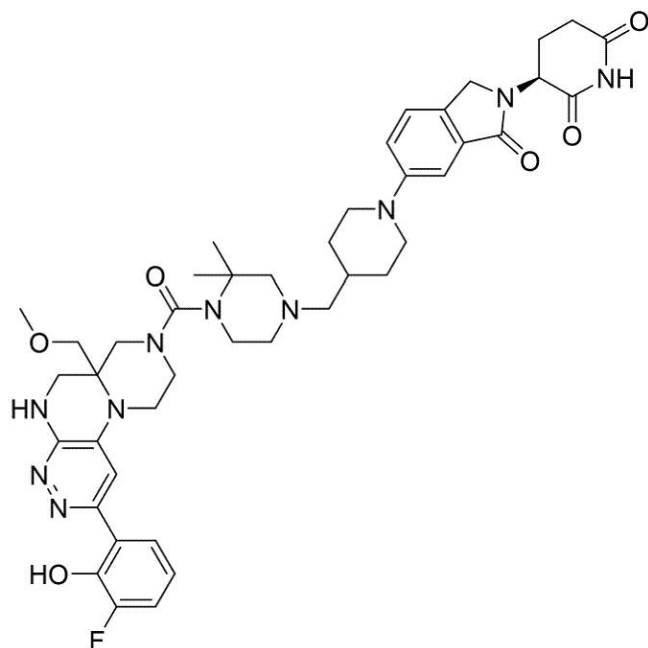


4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (6.0 mg、0.01 mmol) を、DCM (1 mL) 中のジオキサン (0.69 mL、2.78 mmol) 中 4 N の塩酸を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合物を濃縮して、(2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノンを HCl 塩として得た (5 mg、0.009 mmol、収率 87 %)。C₂₄H₃₃FN₇O₃ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 486.3 ; 実測値 : 486.1 .

【0362】

ステップ 10 : (3S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (メトキシメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ

ロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1)
【化 1 5 8】



10

20

(S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (6 . 4 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 (2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (メトキシメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 1) (5 . 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 2 . 5 u L 、 0 . 0 7 m m o l) 、 及び酢酸 (1 0 u L 、 0 . 1 8 m m o l) の DMF (1 . 5 m L) 中の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 . 6 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、分取 LCMS (Waters CSH - C 1 8 、 5 u M 、 3 0 × 1 0 0 m m 、 5 分かけて 9 . 3 ~ 2 9 . 3 % の MeCN / 水 (0 . 1 % TFA を含む)) で精製して、(3 S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (メトキシメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを TFA 塩 (異性体 1) として得た (2 . 6 m g 、 0 . 0 0 3 m m o l 、 収率 3 5 %) 。 C ₄₃ H ₅₄ F N ₁₀ O ₆ [M + H] ⁺ に対する LCMS m / z 計算値 : m / z = 8 2 5 . 4 ; 実測値 : 8 2 5 . 1 .
【 0 3 6 3 】

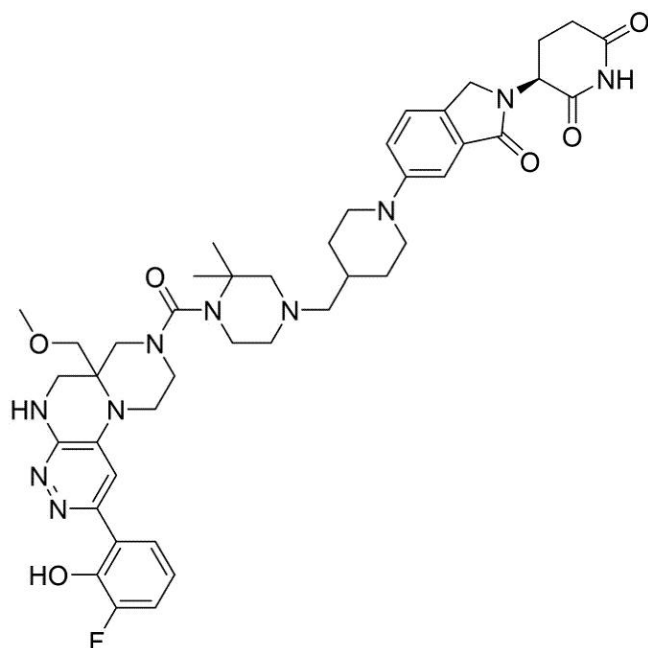
30

40

実施例 9 4 . ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - メチル - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (異性体 2)

50

【化 1 5 9】



10

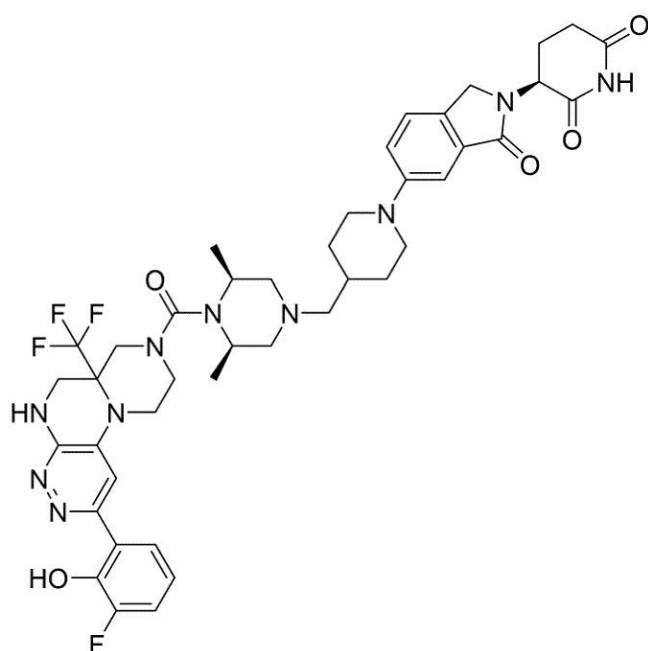
実施例 9 4 を、ステップ 5 で得た異性体 2 を使用して、実施例 9 3 の調製に記載した方法によって T F A 塩として調製した。 20

【 0 3 6 4】

実施例 9 5 . (3 S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオ
ロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9
, 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピ
リダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリ
ジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
(異性体 1)

【化 1 6 0】

30

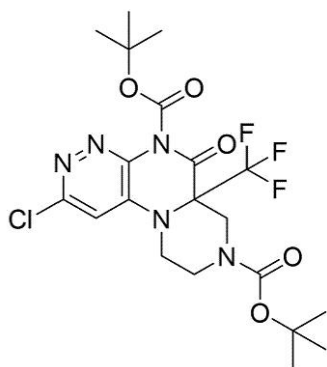


40

【 0 3 6 5】

ステップ 1 : 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 a , 7 , 9 ,
1 0 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリ 50

【化 1 6 1】



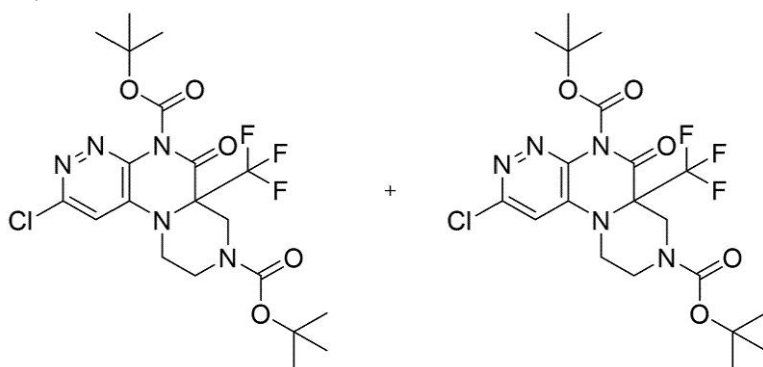
20

THF (12 mL) 中の 4 - クロロ - 9 - オキソ - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (1 . 0 g、2 . 27 mmol) の溶液に、LiHMDS (4 . 55 mL、4 . 55 mmol) を - 78 で滴加した。混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。次いで、1 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1 H) - オン (1 . 08 g、3 . 41 mmol) を一度に加えた。反応物を - 78 で 1 時間攪拌した。反応物を EA で希釈し、ブライン及び水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラム (0 ~ 100 % の EA / Hex) で精製して、4 - クロロ - 9 - オキソ - 10 - (トリフルオロメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (310 mg、0 . 61 mmol、収率 27 %) を得た。C₂₀H₂₆ClF₃N₅O₅ [M + H]⁺ に対する LCM S 計算値 : m / z = 508 . 2 ; 実測値 : 508 . 1 .

【 0 3 6 6 】

ステップ 2 : 2 - クロロ - 6 - オキソ - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 a , 7 , 9 ,
10 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリ
ダジン - 5 , 8 (6 H) - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (異性体 1 及び 2)

【化 1 6 2】



30

4 - クロロ - 9 - オキソ - 10 - (トリフルオロメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02, 7]テトラデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルのラセミ混合物 (310 mg、0.61 mmol) を、キラル分離 (Lux Cellulose - 2 カラム、20 mL / 分の 10 : 90 のヘキサン / IPA : MeOH (1 : 1)) に供して、4 - クロロ - 9 - オキソ - 10 - (トリフルオロメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02, 7]テトラデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチル (150 mg、ピーク A、異性体 1) 及び 4 - クロロ - 9 - オキソ - 10 - (トリフルオロメチル) - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ[8.4.0.0.02, 7]テトラデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 8, 12 - ジカルボン酸

40

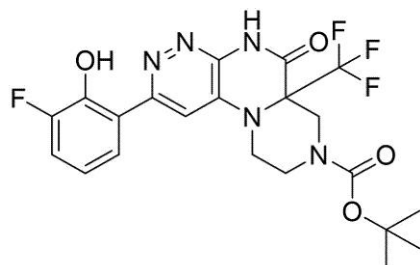
50

ジ - t e r t - ブチル (1 6 0 m g 、 ピーク B 、 異性体 2) を得た。 $C_{20}H_{26}ClF_3N_5O_5$ [M + H] $^{+}$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 508.2$; 実測値 : 508.1 .

【 0 3 6 7 】

ステップ 3 : 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6 a - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 1)

【 化 1 6 3 】



10

4 - クロロ - 9 - オキソ - 1 0 - (トリフルオロメチル) - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 8 , 1 2 - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (異性体 1) (1 5 0 . 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (9 2 . 1 m g 、 0 . 5 9 m m o l) 、 X P h o s P d G 2 (4 6 . 5 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 、 及び炭酸セシウム (1 9 2 . 5 m g 、 0 . 5 9 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 m L) 及び水 (0 . 3 m L) 中の混合物を、 9 0 で 2 時間撹拌した。反応物を E A で希釈し、ブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラム (0 ~ 3 0 % のアセトン / ヘキサン、続いて 0 ~ 1 0 % の M e O H / D C M) で精製して、2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6 a - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 3 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 収率 9 1 %) を得た。 $C_{21}H_{22}F_4N_5O_4$ [M + H] $^{+}$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 484.2$; 実測値 : 484.1 .

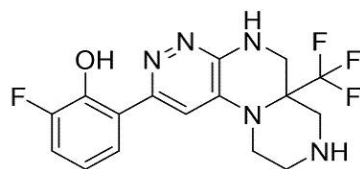
20

30

【 0 3 6 8 】

ステップ 4 : 2 - フルオロ - 6 - (6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール (異性体 1)

【 化 1 6 4 】



40

室温の T H F (3 m L) 中の 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 - オキソ - 6 a - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 1) (1 3 8 . 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の混合物に、ボラン ; テトラヒドロフラン (2 . 8 5 m L 、 2 . 8 5 m m o l) を加えた。混合物を 6 0 で 2 時間撹拌した。反応物を、3 滴の M e O H でクエンチし、E A で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液及び水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し、中間体を得て、これを T H F (4 m L) 及びメタノール (4 m L) に溶解させ、これに酢酸 (0 . 4 9 m L 、 8 . 5 6 m m o l) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 7 9 m g 、 2 . 8 5 m m o l)

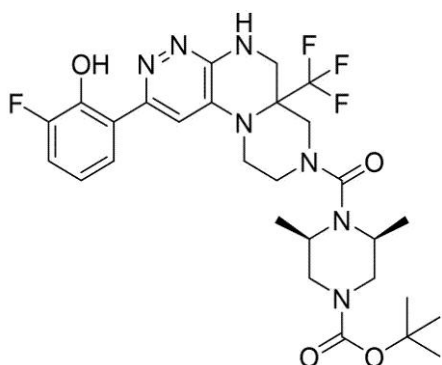
50

を加えた。混合物を 80 で一晩撹拌した。混合物を、分取 LCMS (Waters CSH-C18 カラム、5 分かけて 25.1 ~ 45.1 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (41 mg、0.087 mmol、収率 31 %) を得た。生成物を、DCM (1 mL) 中のジオキサン中 4 N の塩酸 (0.97 mL、3.9 mmol) を用いて室温で 1 時間処理し、揮散乾固させて、2 - フルオロ - 6 - (6a - (トリフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノールを HCl 塩として得た (38 mg、0.086 mmol、収率 30.1 %)。C₁₆H₁₆F₄N₅O [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 370.2; 実測値: 370.2.

【0369】

ステップ 5: (3S, 5R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (トリフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1)

【化 165】



20

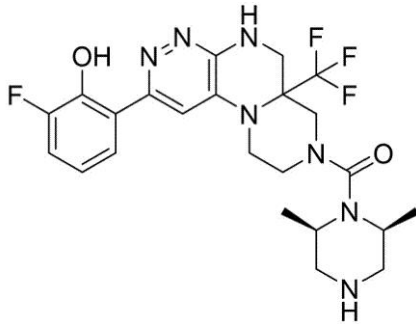
DMA (1 mL) 中の 2 - フルオロ - 6 - (6a - (トリフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 2 - イル) フェノール (異性体 1) (8.0 mg、0.02 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.18 mmol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.66 mg、0.01 mmol) を加えた。混合物を 5 分間撹拌した後、DMA 中の (3R, 5S) - 4 - (クロロカルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10.0 mg、0.04 mmol) の溶液を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、分取 LCMS (Waters CSH-C18 カラム、5 分かけて 28 ~ 48 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、(3S, 5R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (トリフルオロメチル) - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.6 mg、0.007 mmol、収率 41 %) を得た。C₂₈H₃₆F₄N₇O₄ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 610.3; 実測値: 610.1.

【0370】

ステップ 6: ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 8H - ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン

50

【化 1 6 6】



10

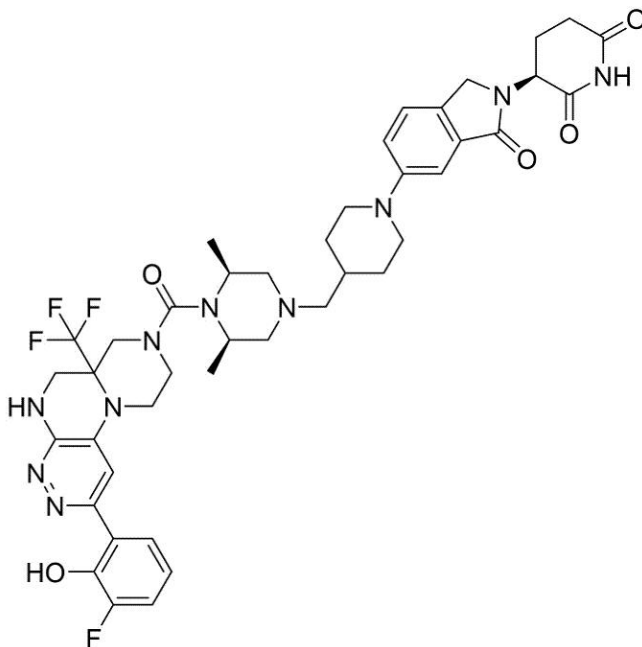
(3S, 5R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (異性体 1) (4 . 6 mg 、 0 . 0 1 mmol) を、DCM (1 mL) 中のジオキサン中 4 N の塩酸 (0 . 5 5 mL 、 2 . 1 9 mmol) を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合物を濃縮して、((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロ - メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メ 20
タノンを HCl 塩として得た (4 mg 、 0 . 0 0 7 mmol 、 収率 9 1 %) 。 $C_{23}H_{28}F_4N_7O_2 [M+H]^+$ に対する LCMS 計算値 : $m/z = 510.2$; 実測値 : 510.1 .

【0371】

ステップ 7 : (3 S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (異性体 1)

30

【化 1 6 7】



40

(S) - 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - 50

イソインドール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (6 . 1 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - イル) メタノン (5 . 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 2 u L 、 0 . 0 7 m m o l) 、 及び酢酸 (9 . 8 u L 、 0 . 1 7 m m o l) の DMF (1 . 5 m L) 中の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 . 3 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、分取 LCMS (Waters CSH - C18 、 5 u M 、 3 0 × 1 0 0 m m 、 5 分かけて 8 . 7 ~ 2 8 . 7 % の MeCN / 水 (0 . 1 % TFA を含む)) で精製して、 (3 S) - 3 - (6 - (4 - (((3 S , 5 R) - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 a - (トリフルオロメチル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを TFA 塩として得た (1 m g 、 0 . 0 0 1 m m o l 、 収率 1 4 %) 。 C₄₂H₄₉F₄N₁₀O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 8 4 9 . 4 ; 実測値 : 8 4 9 . 1 .

【 0 3 7 2 】

実施例 9 6 ~ 1 0 1

表 1 7 で以下に示す実施例 9 6 ~ 1 0 1 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 9 5 の調製に使用した方法によって TFA 塩として調製した。

10

20

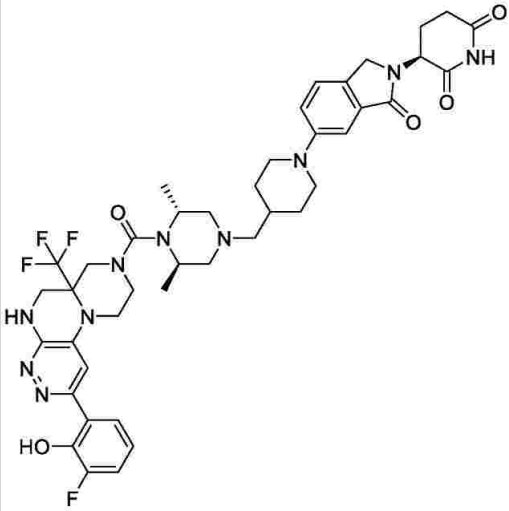
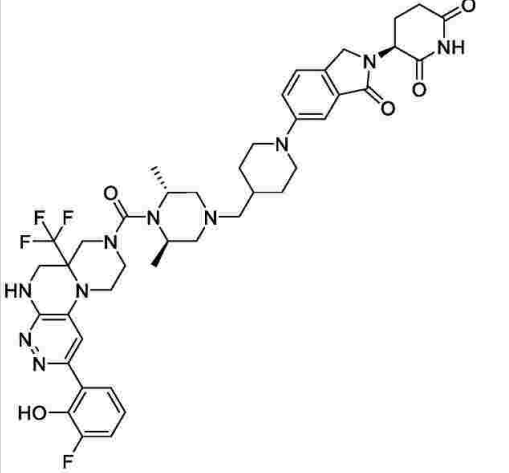
30

40

50

【表 17 - 1】

表 17. 実施例 96 ~ 101

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
96	 (3S)-3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	849.4	849.3
97	 (3S)-3-(6-(4-(((3R, 5R)-4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	849.4	849.1

10

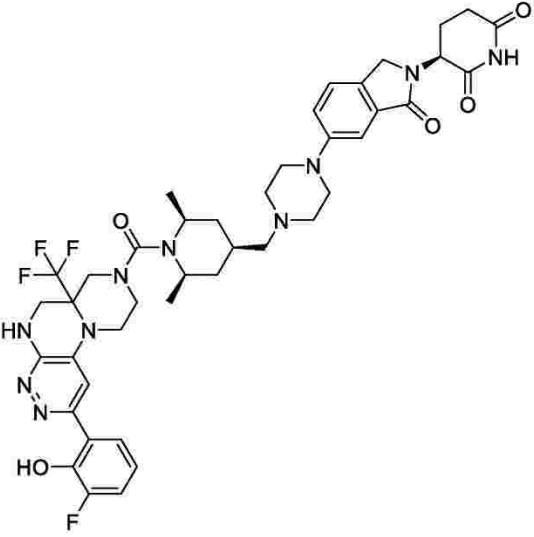
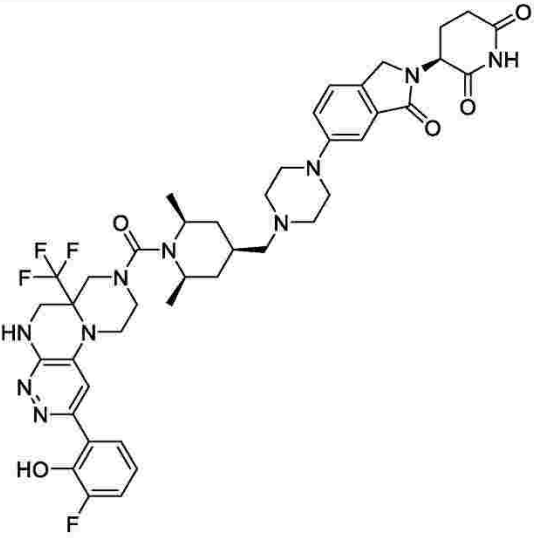
20

30

40

50

【表 17 - 2】

98	 (3S)-3-(6-(4-(((2R, 4r, 6S)-1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	849.4	849.1
99	 (3S)-3-(6-(4-(((2R, 4r, 6S)-1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	849.4	849.1

10

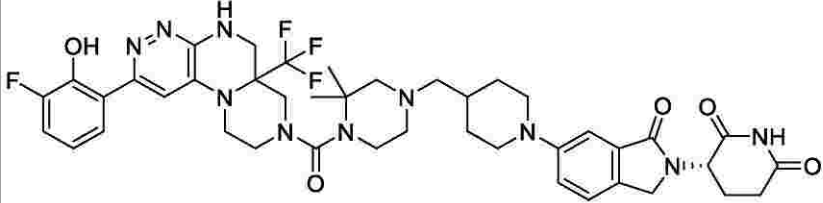
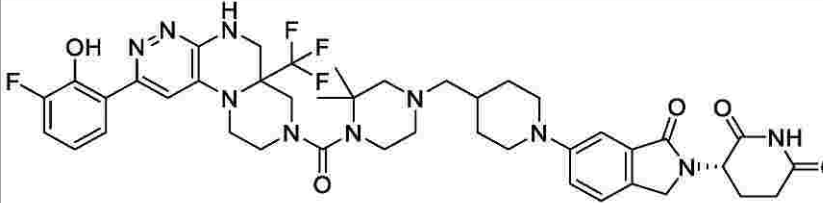
20

30

40

50

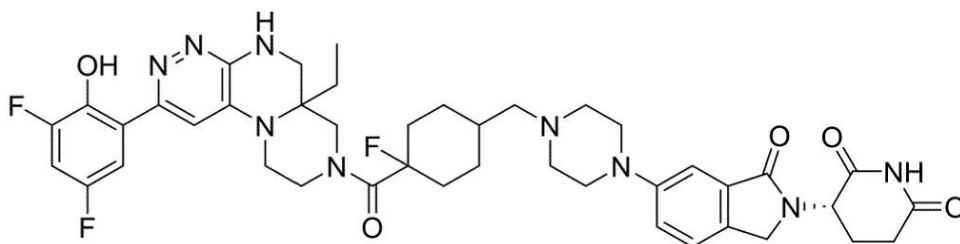
【表 17 - 3】

100	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロ-メチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1) ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.00(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.32(d, J=8.1Hz, 2H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.02(td, J=8.0, 4.9Hz, 1H), 5.11(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.37(d, J=16.9Hz, 1H), 4.23(d, J=16.9Hz, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 3.84-3.81(m, 3H), 3.68(d, J=10.1Hz, 2H), 3.52-3.19(m, 6H), 3.15-3.04(m, 3H), 2.93-2.79(m, 5H), 2.69-2.55(m, 1H), 2.40(ddd, J=26.0, 13.1, 4.4Hz, 2H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.83(d, J=11.9Hz, 2H), 1.51-1.34(m, 8H).	849.4	849.1
101	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(トリフルオロ-メチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	849.4	849.1

【0373】

実施例102. (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)

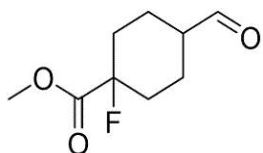
【化168】



【0374】

ステップ1: 1-フルオロ-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル

【化 1 6 9】



(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(433.0 mg、1.26 mmol)をTHF(5 mL)に懸濁させ、-78℃に冷却した。LiHMDS(1.26 mL、1.26 mmol)の溶液を滴加した。次いで、反応混合物を-78℃で更に2時間撹拌した後、THF(2 mL)中の1-フルオロ-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル(200.0 mg、1.15 mmol)の溶液を加えた。反応物を室温まで緩徐に加温し、一晚撹拌した。次に、塩酸(2.0 mL、4.0 mmol)を加え、反応物を2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗1-フルオロ-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル(216 mg、1.15 mmol、収率99%)を得て、これを次のステップで直接使用した。

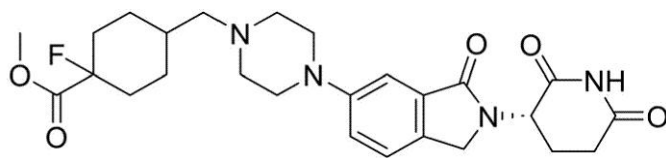
10

【0375】

ステップ2：(S)-4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル(異性体1)

20

【化 1 7 0】



1-フルオロ-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル(211 mg、1.12 mmol)、(S)-3-((1-オキソ-6-(ピペラジン-1-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(97.0 mg、0.3 mmol)、及び酢酸(0.03 mL、0.59 mmol)のDMF(5 mL)中の混合物を、室温で20分間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(187 mg、0.89 mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を分取LCMS(Waters CSH-C18、5 μM、30×100 mm、5分かけて10.3~30.3%のMeCN/水(0.1% TFAを含む))により精製して、(S)-4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボキシレート(ピーク1)(35 mg、0.07 mmol、収率24%)を得た。C₂₆H₃₄F₂N₄O₅[M+H]⁺に対するLCMS計算値：m/z = 501.2；実測値：501.2。

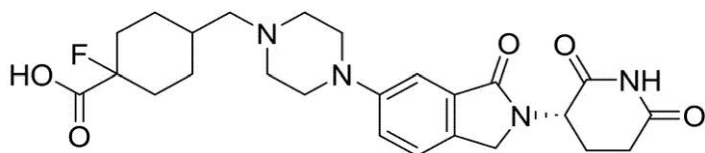
30

【0376】

ステップ3：(S)-4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸(異性体1)

40

【化 1 7 1】



(S)-4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-フルオロシクロヘキ

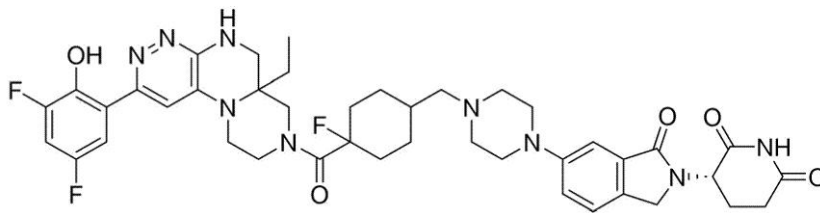
50

サン - 1 - カルボキシレート (35.0 mg、0.07 mmol) を、THF (1 mL) 中の HCl (1.0 mL、2.0 mmol) を用いて 90 で 2 時間処理した。混合物を分取 LCMS (Waters CSH - C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 5.4 ~ 25.4 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、(S) - 4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - フルオロシクロ - ヘキサン - 1 - カルボン酸 (25 mg、0.05 mmol、収率 86 %) を得た。C₂₅H₃₂FN₄O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 487.1；実測値：487.2。

【0377】

ステップ 4：(3S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - エチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロシクロ - ヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 2)

【化 172】



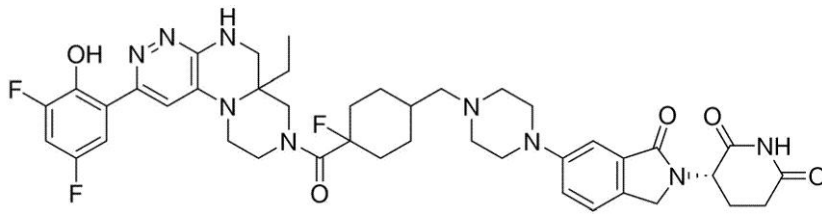
20

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (27 μ L、0.16 mmol)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) - メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキソドヘキサフルオロホスフェート (11.9 mg、0.03 mmol)、(S) - 4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 - フルオロシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (11.5 mg、0.02 mmol)、及び 2, 4 - ジフルオロ - 6 - [rac - 10 - エチル - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] - テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール ジヒドロクロリド (6.6 mg、0.02 mmol) の DMF (1 mL) 中の混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を、分取 LCMS (Waters CSH - C18、5 μ M、30 $\times$ 100 mm、5 分かけて 5.4 ~ 25.4 % の MeCN / 水 (0.1 % TFA を含む)) で精製して、(3S) - 3 - [5 - [4 - [[4 - [(10S) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 10 - エチル - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8.4.0.02, 7] テトラデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 12 - カルボニル] - 4 - フルオロシクロヘキシル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソ - 1H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2, 6 - ジオン (1 mg、0.001 mmol、収率 7.8 %) を得た。C₄₂H₄₉F₃N₉O₅ [M + H]⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 816.4；実測値：816.3。

【0378】

実施例 103：(3S) - 3 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (3, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6a - エチル - 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) - 4 - フルオロシクロ - ヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (異性体 1)

【化 1 7 3】



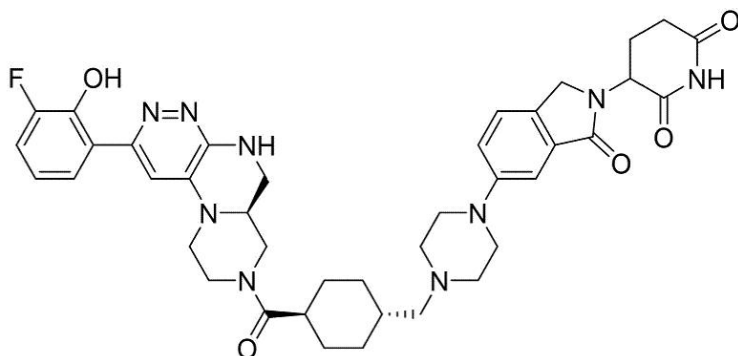
実施例 1 0 3 を、実施例 1 0 2 の調製に記載した方法によって T F A 塩として調製した

10

【 0 3 7 9】

実施例 1 0 4 . 3 - (6 - (4 - (((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオ
ロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピ
ラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) シク
ロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)
ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【化 1 7 4】

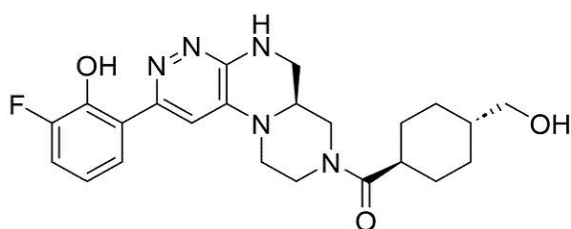


20

【 0 3 8 0】

ステップ 1 : ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 , 6 , 6 a
, 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3
- c] ピリダジン - 8 - イル) ((1 r , 4 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキ
シル) メタノン

【化 1 7 5】



40

2 - フルオロ - 6 - [(1 0 R) - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタアザトリシクロ [8
. 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール
; ジヒドロクロリド (8 5 . 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 トランス - 4 - (ヒドロキシ
メチル) シクロヘキサン - カルボン酸 (4 3 . 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、 1 - [ビス
(ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニ
ウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスフェート (1 2 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 、
及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 m L 、 1 . 1 4 m m o l) の D M F (1
m L) 中の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、D C M で抽出し、
濃縮し、シリカゲル (0 ~ 1 0 0 % の E A / ヘキサン、続いて 0 ~ 1 0 % の M e O H / D
C M) で精製して、[(1 0 S) - 4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1

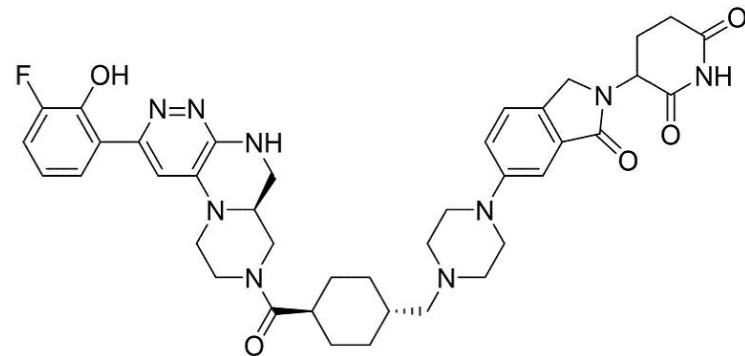
50

, 5, 6, 8, 12 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 1 2 - イル] - [4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] メタノン (3 9 m g , 0 . 0 9 m m o l , 収率 3 9 %) を得た。 $C_{23}H_{29}FN_5O_3$ [M + H] $^{+}$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 442.2$; 実測値 : 442.2 .

【 0 3 8 1 】

ステップ 2 : 3 - (6 - (4 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ - [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 3 - c] ピリダジン - 8 - カルボニル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 1 7 6 】



D M S O (0 . 4 5 m L) 中の [(1 0 S) - 4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタアザトリシクロ - [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 1 2 - イル] - [4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] メタノン (1 9 . 5 m g , 0 . 0 4 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 9 m L , 0 . 6 6 m m o l) の混合物に、D M S O (0 . 4 5 m L) 中の三酸化硫黄ピリジン (4 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) の溶液を滴加した。反応混合物を室温に温まらせ、3 . 5 時間撹拌した後、3 - (3 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (1 4 . 5 m g , 0 . 0 4 m m o l) 及び M e C N (0 . 5 m L) を加えた。0 に冷却し、酢酸 (0 . 1 m L , 1 . 7 7 m m o l) を加えた後、室温に温まらせ、4 5 分撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 8 m g , 0 . 2 3 m m o l) を加え、室温で 1 . 5 時間撹拌した。水でクエンチし、分取 L C M S (W a t e r s C S H - C 1 8 , 5 μ M , 3 0 $\times$ 1 0 0 m m , 5 分かけて 7 . 6 ~ 2 7 . 6 % の M e C N / 水 (0 . 1 % T F A を含む)) で精製して、3 - [5 - [4 - [[4 - [(1 0 S) - 4 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 5 , 6 , 8 , 1 2 - ペンタアザトリシクロ [8 . 4 . 0 . 0 2 , 7] テトラデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 1 2 - カルボニル] シクロヘキシル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (3 . 6 m g , 0 . 0 0 5 m m o l , 収率 1 1 %) を得た。 $C_{40}H_{47}FN_9O_5$ [M + H] $^{+}$ に対する L C M S 計算値 : $m/z = 752.4$; 実測値 : 752.2 .

【 0 3 8 2 】

実施例 1 0 5 ~ 1 1 3

表 1 8 で以下に示す実施例 1 0 5 ~ 1 1 3 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 1 0 4 の調製に使用した方法によって T F A 塩として調製した。

10

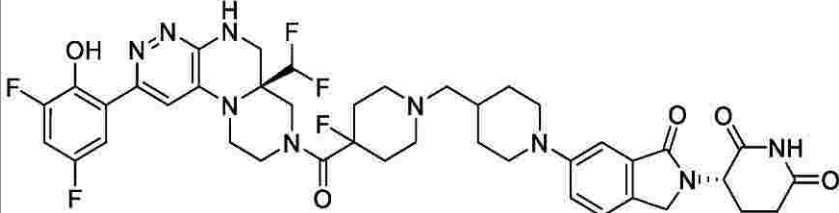
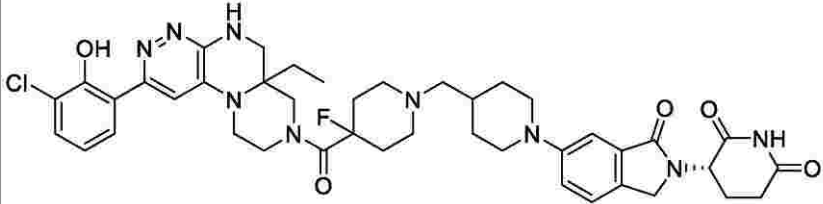
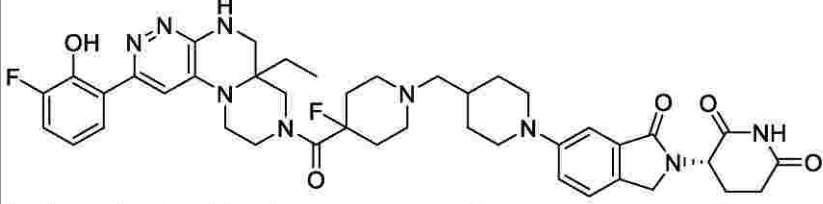
20

30

40

【表 18 - 1】

表 18. 実施例 105 ~ 113

実施例	構造/名称	計算 (M+H) +m/z	実測 (M+H) +m/z
105	 (S)-3-(6-(4-((4-((R)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-(ジフルオロメチル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	838.4	838.1
106	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体 1)	814.4	814.1
107	 (3S)-3-(6-(4-((4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体 1)	798.4	798.1

10

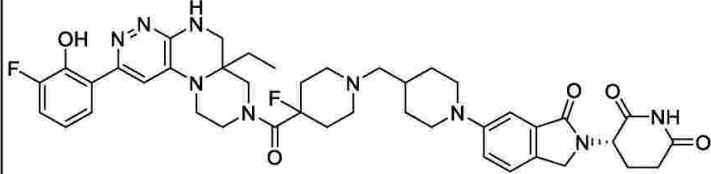
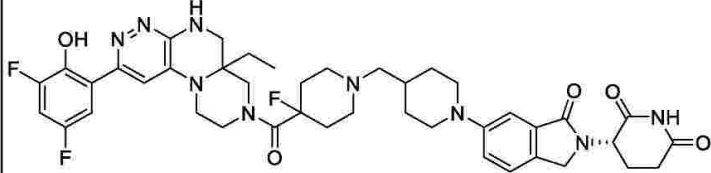
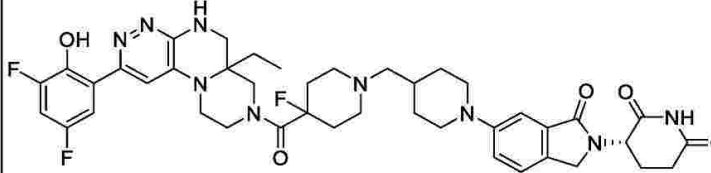
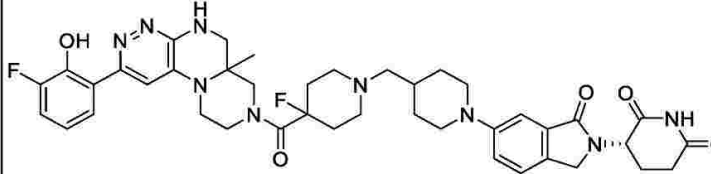
20

30

40

50

【表 18 - 2】

108	 (3S)-3-(6-(4-((4-(6a-エチル-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	798.4	798.1
109	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	816.4	816.2
110	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-エチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	816.4	816.3
111	 (3S)-3-(6-(4-((4-(4-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	784.4	784.2

10

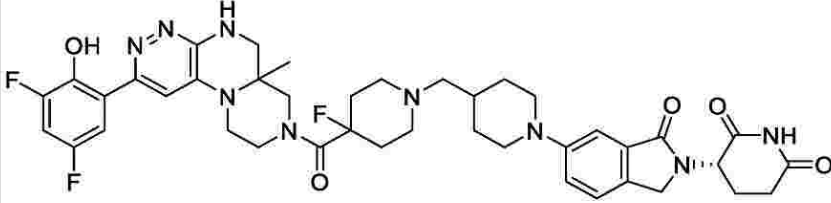
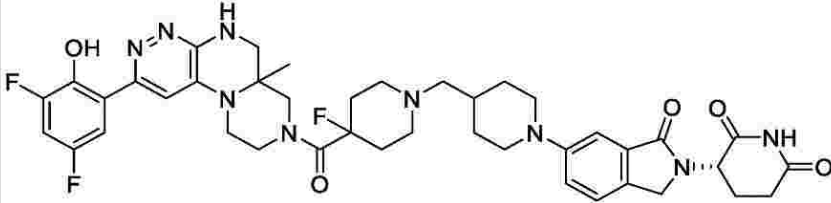
20

30

40

50

【表 18 - 3】

112	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	802.4	802.3
113	 (3S)-3-(6-(4-((4-(2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	802.4	802.4

【0383】

実施例 114 ~ 118

表 19 で以下に示す実施例 114 ~ 118 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 54 の調製に記載した方法によって TFA 塩として調製した。

10

20

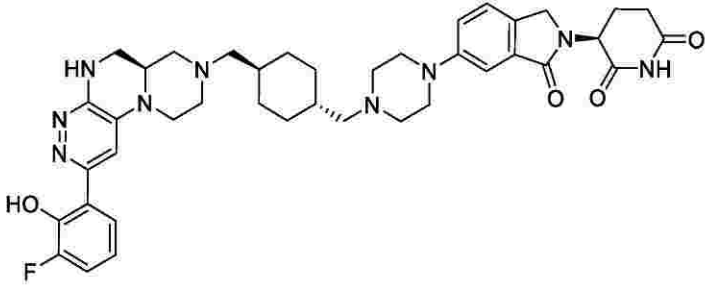
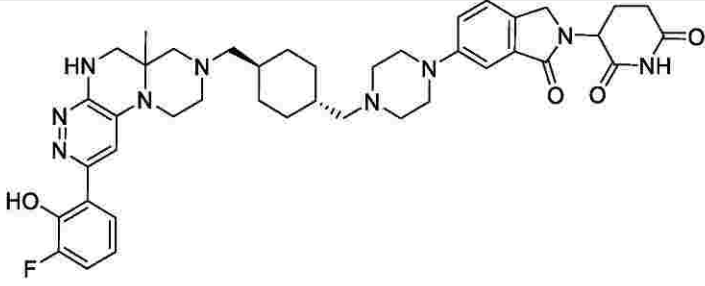
30

40

50

【表 19 - 1】

表 19. 実施例 114 ~ 118

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
114	 (S)-3-(6-(4-(((1S, 4S)-4-(((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン ¹H NMR (300MHz, MeOD) δ 7.51 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.02 (td, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.13-3.50 (m, 10H), 3.42 (dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 3.26-2.65 (m, 11H), 2.49 (qd, J=13.1, 4.8Hz, 1H), 2.21-1.90 (m, 7H), 1.26 (dt, J=19.0, 8.2Hz, 4H).	738.4	738.6
115	 3-(6-(4-(((1R, 4r)-4-(((R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	752.4	752.3

10

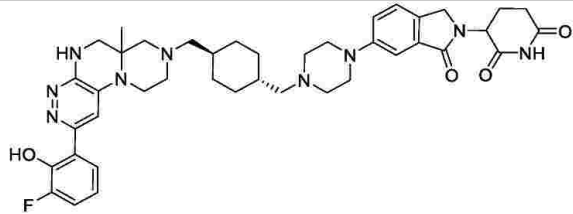
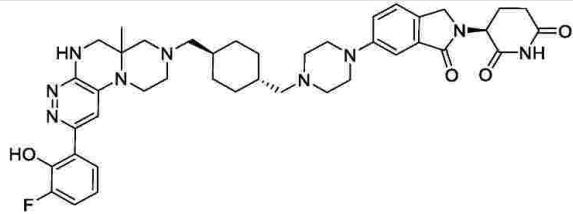
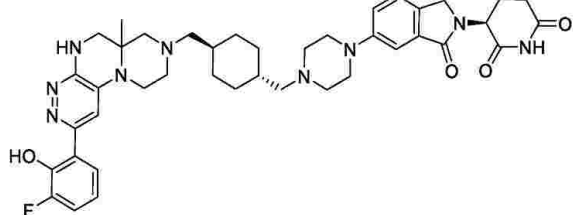
20

30

40

50

【表 19 - 2】

116	 3-(6-(4-(((1R,4R)-4-(((R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	752.4	752.3
117	 (S)-3-(6-(4-(((1R,4R)-4-(((R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1) ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.90(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38- 7.18(m, 4H), 7.03(s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.03(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.35- 4.12(m, 2H), 3.85(d, J=11.8Hz, 2H), 3.48(d, J=29.0Hz, 5H), 3.21-2.76(m, 18H), 2.58(d, J=17.5Hz, 2H), 2.37- 2.23(m, 2H), 1.95- 1.89(m, 1H), 1.77(s, 5H), 1.50(s, 1H), 1.28(s, 3H), 0.93(s, 4H)	752.4	752.3
118	 (S)-3-(6-(4-(((1R,4R)-4-(((R)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-イル)メチル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	752.4	752.3

【0384】

実施例 119

表 20 に示す実施例 119 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 55 の調製に記載した方法によって TFA 塩として調製した。

10

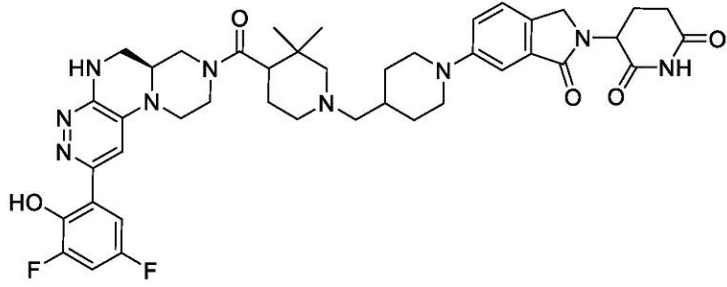
20

30

40

【表 2 0】

表 2 0. 実施例 1 1 9

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
119	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(3,5-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	798.4	798.3

10

【0385】

20

実施例 1 2 0 ~ 1 2 4

表 2 1 で以下に示す実施例 1 2 0 ~ 1 2 4 を、適切な中間体及び出発材料を使用して、実施例 7 1 の調製に記載した方法によって T F A 塩として調製した。

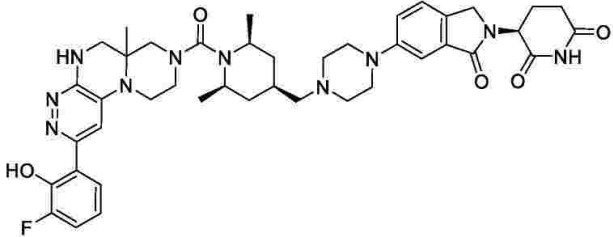
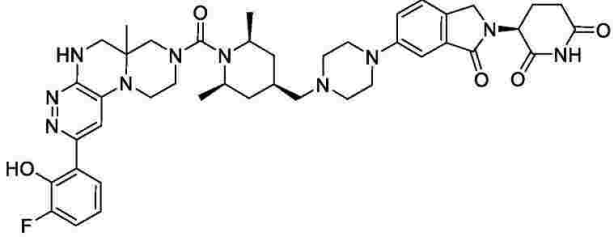
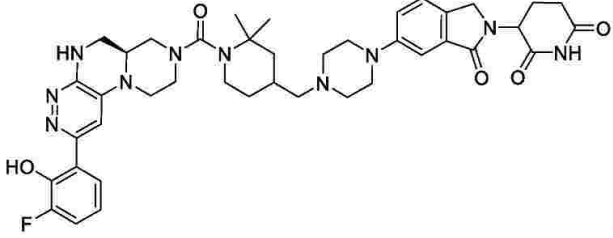
30

40

50

【表 2 1 - 1】

表 2 1. 実施例 1 2 0 ~ 1 2 4

実施例	構造/名称	計算 (M+H) ⁺ m/z	実測 (M+H) ⁺ m/z
120	 (S)-3-(6-(4-(((2R, 4R, 6S)-1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体1)	795.4	795.3
121	 (S)-3-(6-(4-(((2R, 4R, 6S)-1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(異性体2)	795.4	795.3
122	 3-(6-(4-((1-((S)-2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2, 2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	781.4	781.3

10

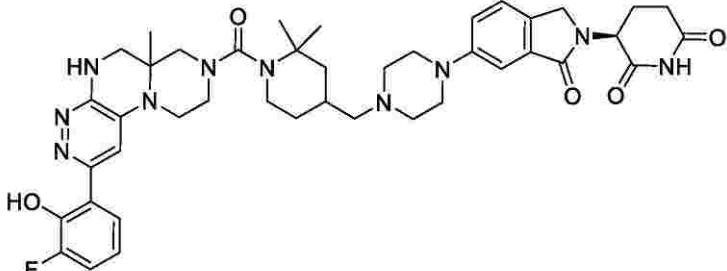
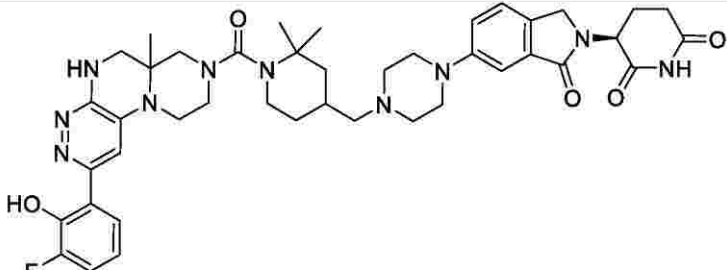
20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

123	 (3S)-3-(6-(4-((1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体1)	795.4	795.3
124	 (3S)-3-(6-(4-((1-(2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6a-メチル-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[1',2':4,5]ピラジノ[2,3-c]ピリダジン-8-カルボニル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(異性体2)	795.4	795.3

【0386】

実施例 A : S M A R C A 2 H i B i T 及び S M A R C A 4 H i B i T 分解アッセイ
S M A R C A 2 / 4 - H i B i T ノックイン細胞の調製

L g B i T 発現 H E K 2 9 3 T 細胞における S M A R C A 2 の H i B i T ペプチドノックインを、P r o m e g a 記載の C R I S P R 媒介タグ付けシステムによって行った。C 末端 S M A R C A 2 上のホモ接合性 H i B i T ノックインをサンガー配列によって確認した。S M A R C A 2 - H i B i T ノックイン H e l a モノクローナル細胞 (C S 3 0 2 3 6 6) 及び S M A R C A 4 - H i B i T ノックイン H e l a モノクローナル細胞 (C S 3 0 2 3 2 2 6) を P r o m e g a から購入した。ヘテロ接合性 H i B i T ノックインを、S M A R C A 2 - H i B i T 及び S M A R C A 4 - H i B i T モノクローナル細胞の両方においてサンガー配列によって確認した。

【0387】

H e l a 細胞における S M A R C A 2 H i B i T 及び S M A R C A 4 H i B i T 分解アッセイ

化合物を D M S O に溶解させて 1 0 m M ストックを作製し、最高濃度 1 0 μ M を維持しながら 3 倍系列希釈を更に実施した。N C I H 1 6 9 3 及び N C I H 5 2 0 細胞を、1 0 % v / v F B S (G E H e a l t h c a r e 、カタログ番号 : S H 3 0 9 1 0 . 0 3) を補充した P R M I 1 6 4 0 培地 (C o r n i n g C e l l g r o 、カタログ番号 : 1 0 - 0 4 0 - C V) に、週 2 回 1 : 3 に分割することにより維持した。

【0388】

調製した H e l a - S M A R C A 2 - H i B i T 細胞又は H e l a - S M A R C A 4 -

HiBiT細胞の10 μ Lアリコート(1:1の細胞:トリパンブルー(#1450013、Bio-Rad)の比)を細胞計数スライド(#145-0011、Bio-Rad)上に分注し、細胞計数器(TC20、Bio-Rad)を使用して細胞密度及び細胞生存率を得る。適切な体積の再懸濁させた細胞を培養フラスコから取り出して、20 μ L/ウェルで2500細胞/ウェルを収容する。Hela-HiBiT細胞を50mLコニカル(#430290、Corning)に移す。卓上遠心分離機(SPINCHRON 15, Beckman)を用いて1000rpmで5分間スピンドウンする。上清を廃棄し、細胞ペレットを、10%FBS(F2422-500ML、Sigma)及び1 $\times$ ペニシリン/ストレプトマイシン(200g/L)(30-002-CI、Corning)を含む改変EMEM(#30-2003、ATCC)細胞培養培地に、125,000細胞/mLの細胞密度まで再懸濁させる。層流キャビネット内のMultidrop Combi(#5840310、Thermo Scientific)上の標準カセット(#50950372、Thermo Scientific)を使用して、384ウェルTC処理プレート(#12-565-343、Thermo Scientific)においてウェル当たり20 μ Lの再懸濁させたHela-HiBiT細胞を分注する。デジタル液体ディスペンサー(D300E、Tecan)を使用して、試験化合物をプレート上に分注する。プレートを、加湿した組織培養物インキュベーター中、37 $^{\circ}$ Cで18時間インキュベートする。Multidrop Combiで小型チューブカセット(#24073295、Thermo Scientific)を使用して、調製した20 μ LのNano-Glo(登録商標)HiBiT溶解検出緩衝液(N3050、Promega)を384ウェルプレートの各ウェルに加え、室温で30~60分間インキュベートする。384ウェル超高感度発光モードを使用して、マイクロプレートリーダー(Envision 2105、PerkinElmer)でプレートを読み取る。生データファイル及び化合物情報レポートを、中央データレイクにスワイプし、TetraScience, Incによって設計された自動スクリプトを使用してデコンボリューションする。データ分析、曲線適合、及びレポートは、Screening Ultraモジュールを使用してDotmatics Informatics Suiteにおいて行う。

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表 2 2. 生物学的データ

実施例	SMARCA2 IC ₅₀ (nM)	SMARCA2 D _{Max} %	SMARCA4 DC ₅₀ (nM)	SMARCA4 D _{Max} %
1	A	A	A	C
2	A	A	A	C
3	A	A	A	C
4	A	A	A	C
5	A	A	A	C
6	A	A	A	A
7	A	A	A	B
8	A	A	A	B
9	A	A	A	A
10	A	A	A	C
11	A	A	A	B
12	A	A	A	A
13	A	A	A	C
14	A	A	A	B
15	A	A	A	B
16	A	A	A	C
17	A	A	A	B
18	NT	NT	NT	NT
19	A	A	A	51
20	A	A	A	C
21	A	A	A	C
22	A	A	A	B
23	A	A	A	C
24	A	A	C	C
25	A	A	A	C
26	A	A	A	A
27	A	A	A	B
28	A	A	A	C
29	A	A	A	C
30	A	A	A	B
31	A	B	A	C
32	A	B	A	C
33	A	A	A	A
34	A	A	A	A
35	A	A	A	B
36	A	A	A	A
37	A	A	A	A
37	A	A	A	B
39	A	A	A	C

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

40	A	B	A	B
41	A	A	A	B
42	A	A	A	C
42	A	A	A	C
44	A	A	A	C
45	A	A	A	C
46	A	A	A	C
47	A	A	A	B
48	A	A	A	C
49	A	A	A	A
50	A	A	A	B
51	A	C	C	C
52	A	A	A	B
53	A	A	A	B
54	A	A	A	A
55	A	B	A	C
56	A	A	A	A
57	A	A	A	C
58	A	A	A	B
59	A	A	A	A
60	A	A	A	A
61	A	A	A	A
62	A	A	A	A
63	A	A	A	B
64	A	A	A	A
65	A	A	A	B
66	A	A	A	A
67	A	B	A	B
68	A	A	A	B
69	A	A	C	C
70	A	A	A	B
71	A	A	B	C
72	A	A	A	A
73	A	A	B	C
74	A	A	A	B
75	A	A	A	B
76	A	A	A	B
77	A	A	A	B
78	A	A	A	B
79	A	A	C	C
80	A	A	A	B
81	A	A	B	C
82	A	A	A	A

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

83	A	A	A	B
84	A	A	A	B
85	A	A	A	A
86	A	A	A	A
87	A	A	A	A
88	A	A	A	A
89	A	A	B	C
90	A	A	C	C
91	A	A	B	C
92	A	A	C	C
93	A	A	C	C
94	A	B	C	C
95	A	A	A	A
96	A	A	A	A
97	A	A	B	C
98	A	A	A	A
99	A	A	A	B
100	A	A	A	B
101	A	B	C	C
102	A	A	A	A
103	A	A	A	B
104	A	A	B	C
105	A	A	A	B
106	A	A	A	A
107	A	A	B	C
108	A	A	A	A
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	A	B	C	C
112	A	A	A	A
113	A	A	C	C
114	A	A	A	B
115	A	A	A	B
116	A	A	A	B
117	A	A	A	B
118	A	A	A	B
119	A	A	B	C
120	A	A	A	A
121	A	A	A	A
122	A	A	A	B
123	A	A	A	A
124	A	A	A	B

10

20

30

40

【0389】

表 2 2 中、 $A = DC_{50} < 0.1 \mu M$ 、及び $B = 0.1 \mu M < DC_{50} < 1 \mu M$ 、及び $C = DC_{50} > 1 \mu M$ である。表 2 2 中、 $A = D_{max} > 75\%$ 、及び $B = 50\% < D_{max} < 75\%$ 、及び $C = D_{max} < 50\%$ である。表 2 2 中、NT = 未試験である。

【0390】

本発明のある数の実施形態を説明してきたが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために、基本的な実施例を変更してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示した特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されよう。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/14 A61K31/5025 A61P35/00 A61P35/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/252666 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS INC [US]; COMBS ANDREW PAUL [US]) 16 December 2021 (2021-12-16) claims 1, 10, 16, 46-48, 54, 57, 91-93 -----	1-67
Y	WO 2016/105518 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 30 June 2016 (2016-06-30) page 14, line 19 claims 1-8 -----	1-67
X,P	WO 2022/099117 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS INC [US]) 12 May 2022 (2022-05-12) claims; examples; compounds -----	1-67
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 July 2023		Date of mailing of the international search report 26/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés Suárez, José

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066755

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021252666 A1	16-12-2021	AU 2021289730 A1	19-01-2023
		BR 112022025061 A2	31-01-2023
		CA 3185888 A1	16-12-2021
		CN 115867554 A	28-03-2023
		EP 4161935 A1	12-04-2023
		IL 298933 A	01-02-2023
		JP 2023529908 A	12-07-2023
		KR 20230037549 A	16-03-2023
		US 2022033409 A1	03-02-2022
		WO 2021252666 A1	16-12-2021
WO 2016105518 A1	30-06-2016	CN 107257800 A	17-10-2017
		EP 3256470 A1	20-12-2017
		JP 6815318 B2	20-01-2021
		JP 6970802 B2	24-11-2021
		JP 2018502097 A	25-01-2018
		JP 2021020957 A	18-02-2021
		US 2018009779 A1	11-01-2018
		US 2019071415 A1	07-03-2019
		US 2020317635 A1	08-10-2020
		WO 2016105518 A1	30-06-2016
WO 2022099117 A1	12-05-2022	AU 2021376415 A1	22-06-2023
		CA 3200685 A1	12-05-2022
		US 2023083376 A1	16-03-2023
		WO 2022099117 A1	12-05-2022

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(54) 【発明の名称】 ダジン誘導体

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 バッシュ, コリー ハワード

アメリカ合衆国 1 9 9 4 0 デラウェア州デルマー、オーク・ブランチ・ロード 1 4 4 5 6

(72)発明者 メイ, ソン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 8 デラウェア州ウィルミントン、モネ・サークル 1 5 1

(72)発明者 パーシュ, クレア ラソール

アメリカ合衆国 1 9 3 4 2 ペンシルベニア州グレン・ミルズ、コベントリー・レイン 2 3 0 9

(72)発明者 ロス, ダニエル ジュリー ビーム

アメリカ合衆国 1 9 8 0 5 デラウェア州ウィルミントン、ノース・バンククロフト・パークウェイ 1 1 0 9

(72)発明者 ロールフィング, カタリーナ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 8 ペンシルベニア州コンショホッケン、ワシントン・ストリート 3 0 9、アパートメント 3 3 1 2

(72)発明者 ウー, シャオウェイ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 9 デラウェア州ウィルミントン、クロイスター・ロード 1 0 1 1、アパートメント・エイ

(72)発明者 シュバーツバート, アルテム

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、クウェイル・レイン 1 0 5

(72)発明者 コームズ, アンドリュー ポール

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ワワセット・ロード 9 3 9

(72)発明者 ルー, リアン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケン、サンフラワー・サークル 6 0 5

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC27 CC41 DD60 EE59 FF70

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA13 NA14 ZB26 ZB27