

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7219902号
(P7219902)

(45)発行日 令和5年2月9日(2023.2.9)

(24)登録日 令和5年2月1日(2023.2.1)

(51)国際特許分類

| | | | |
|--------------------------|-----|-----------------|-------|
| C 0 7 D 487/04 (2006.01) | F I | C 0 7 D 487/04 | 1 4 4 |
| A 6 1 K 31/4985(2006.01) | | A 6 1 K 31/4985 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) | | A 6 1 P 37/06 | |

請求項の数 3 (全111頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-501418(P2020-501418)

(86)(22)出願日 平成30年3月21日(2018.3.21)

(65)公表番号 特表2020-511547(P2020-511547
A)

(43)公表日 令和2年4月16日(2020.4.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/023455

(87)国際公開番号 WO2018/175512

(87)国際公開日 平成30年9月27日(2018.9.27)

審査請求日 令和3年3月17日(2021.3.17)

(31)優先権主張番号 62/474,686

(32)優先日 平成29年3月22日(2017.3.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(73)特許権者 519342345

スジョウ・バイジブゴン・ファーマス-

ティカル・テクノロジー・カンパニー・

リミテッド

SUZHOU BAIJIBUGONG

PHARMACEUTICAL TEC

HNOLOGY CO. LTD.

中華人民共和国 ジアンスー 21512

3 スジョウ スジョウ・インダストリア

ル・パーク デュシュ・レイク・ハイヤ

ー・エデュケイション・タウン リュオ

シュイ・ロード 398

398 RUOSHUI ROAD, D

USHU LAKE HIGHER ED

UCATION TOWN, SUZHO

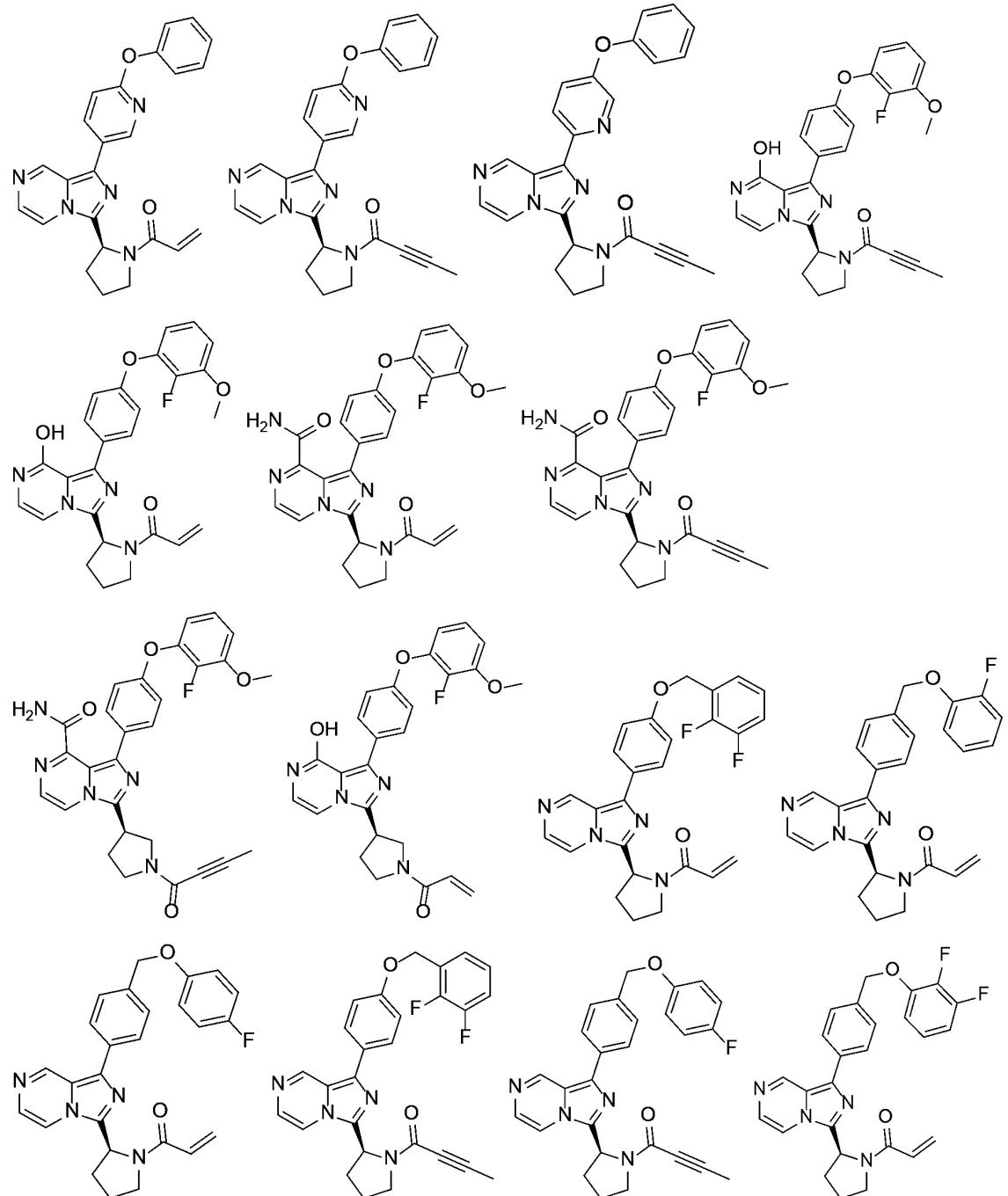
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

以下からなる群から選択される化合物、その立体異性体、その互変異性体、または、その医薬上許容される溶媒和物。

【化 1 - 1】



10

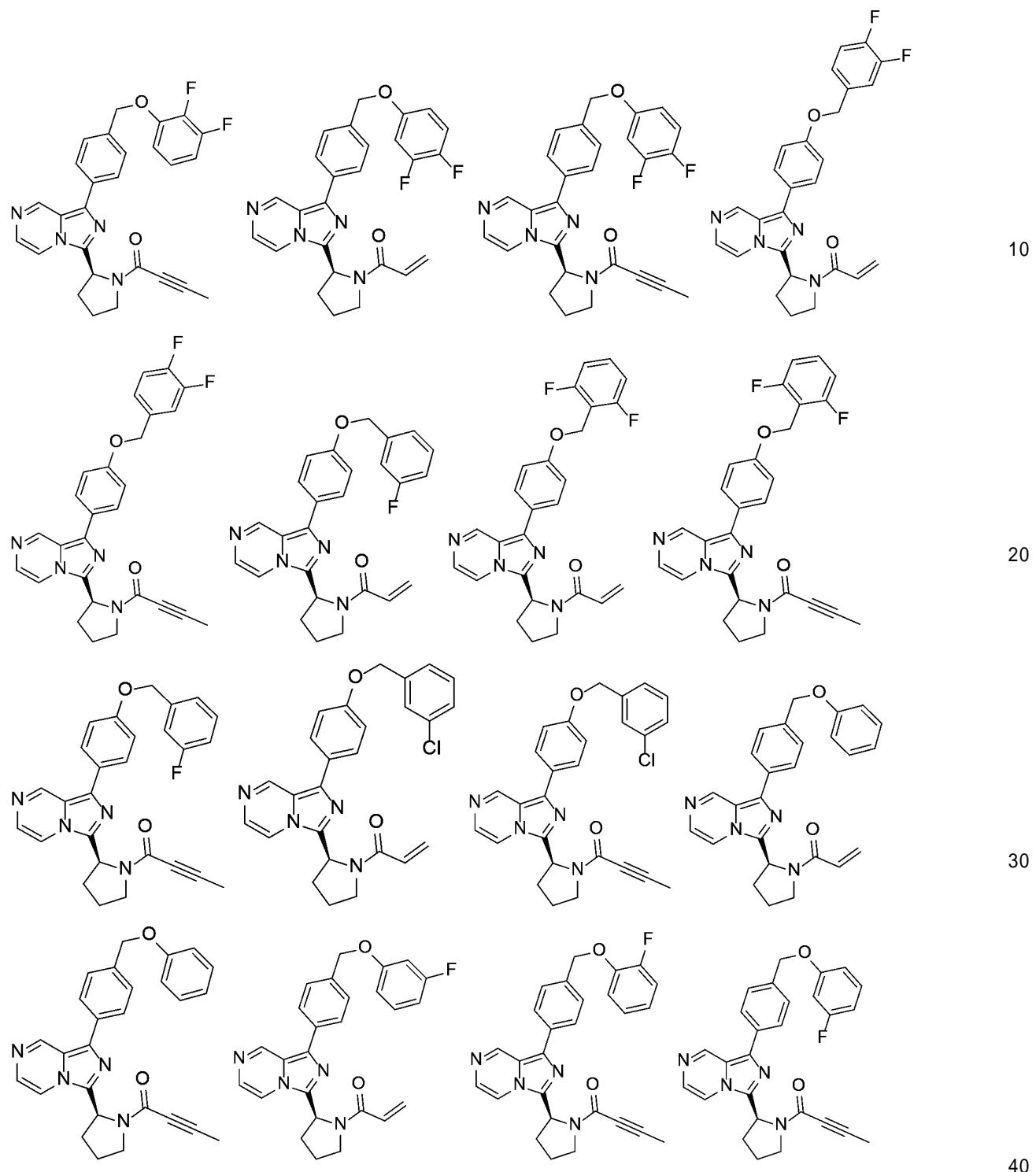
20

30

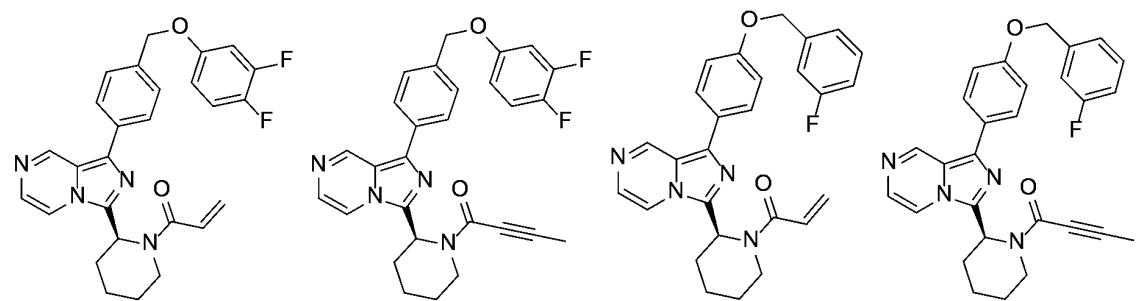
40

50

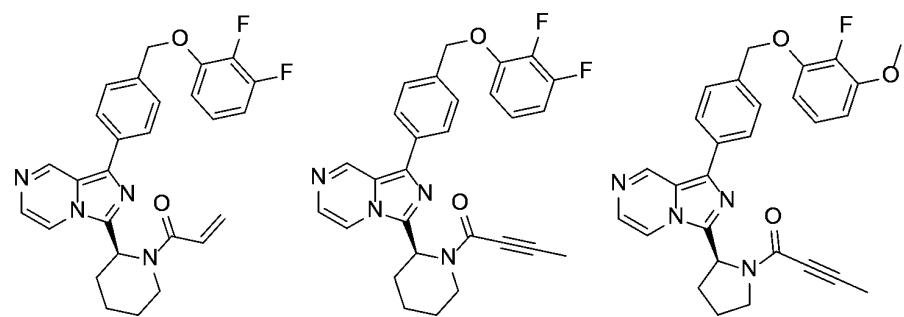
【化 1 - 2】



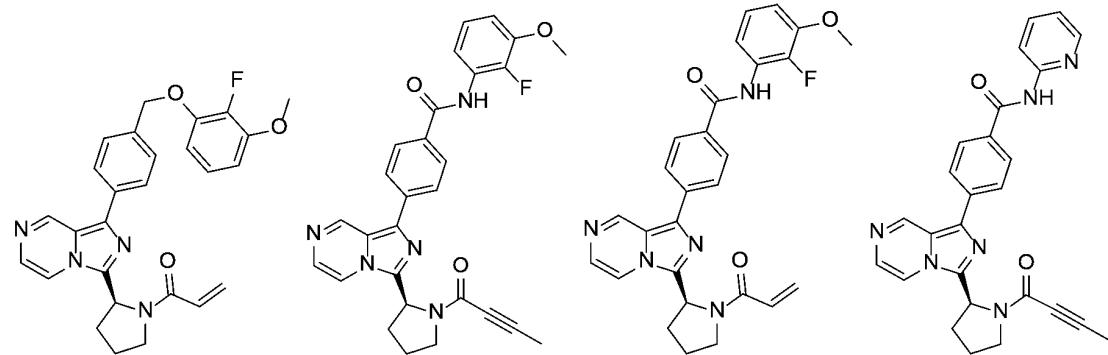
【化 1 - 3】



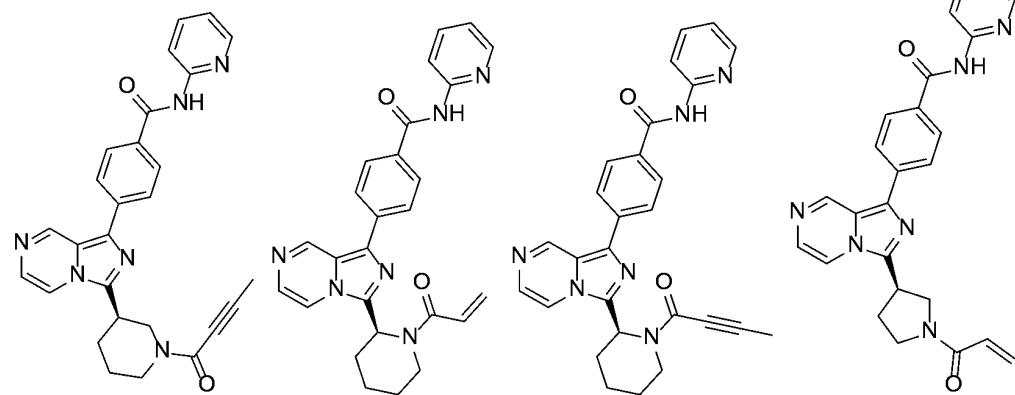
10



20



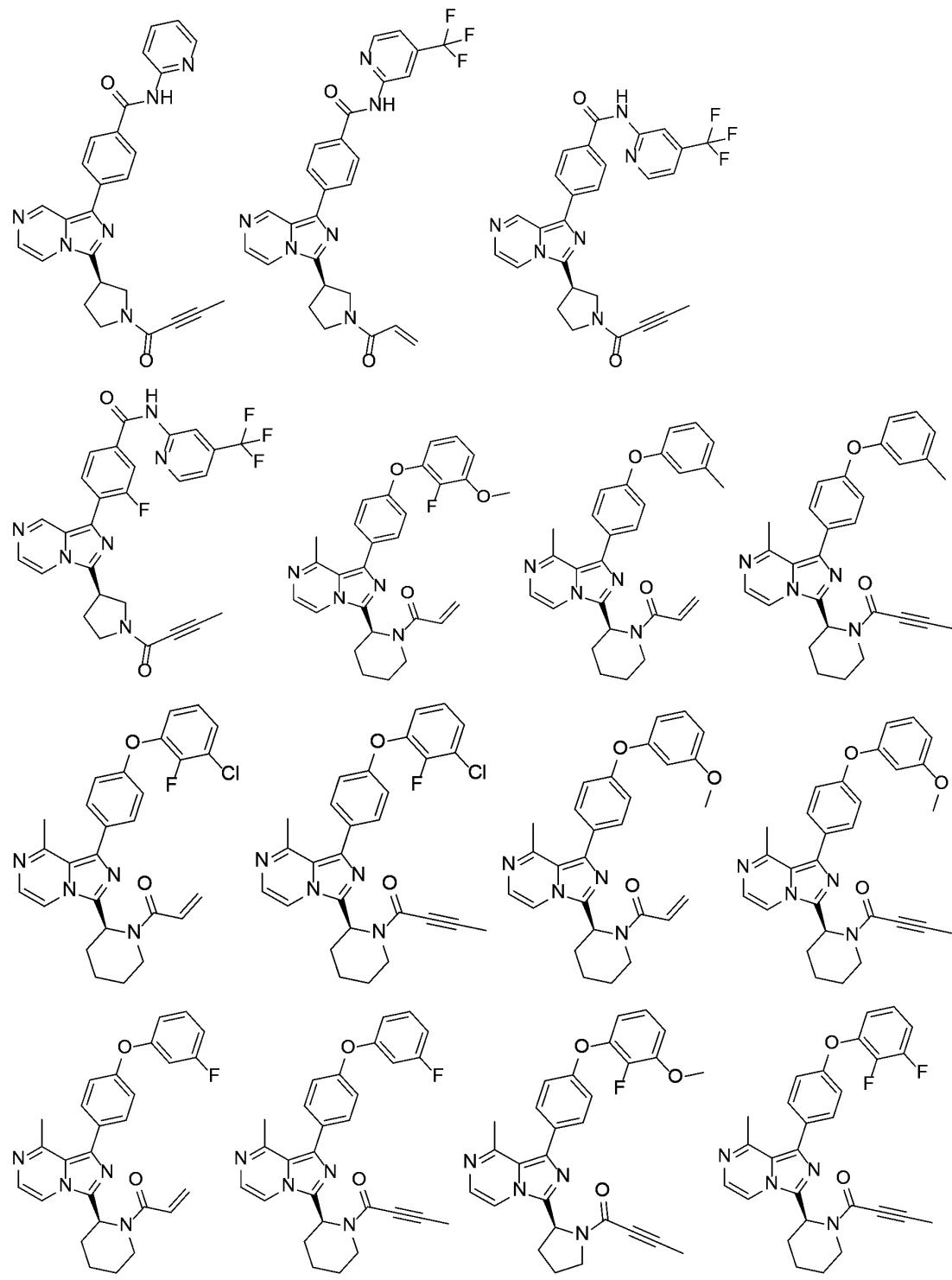
30



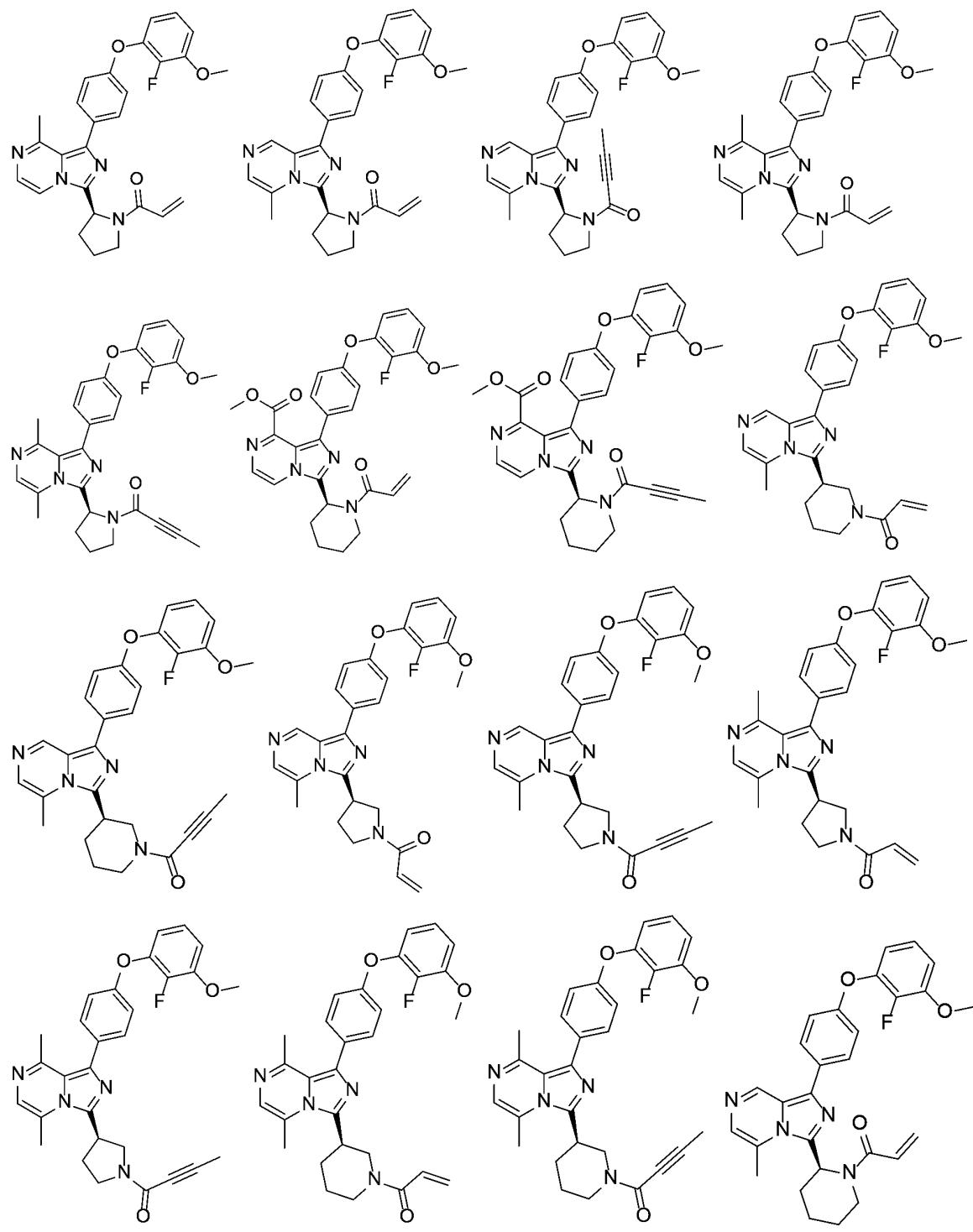
40

50

【化 1 - 4】



【化 1 - 5】



10

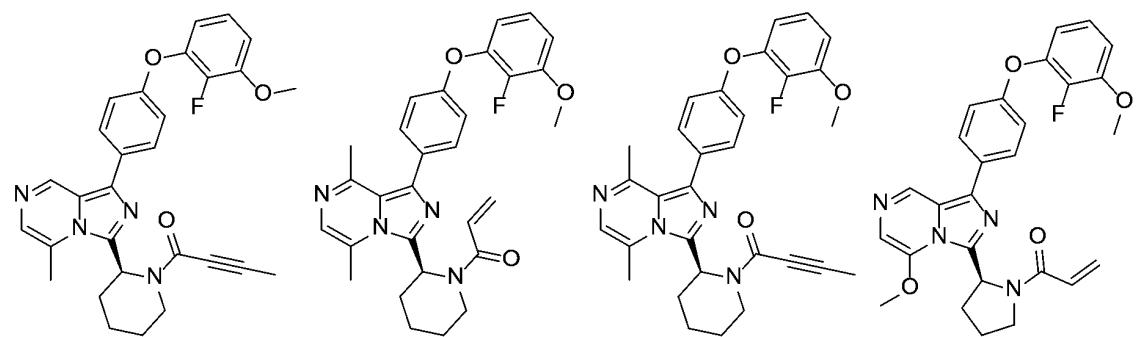
20

30

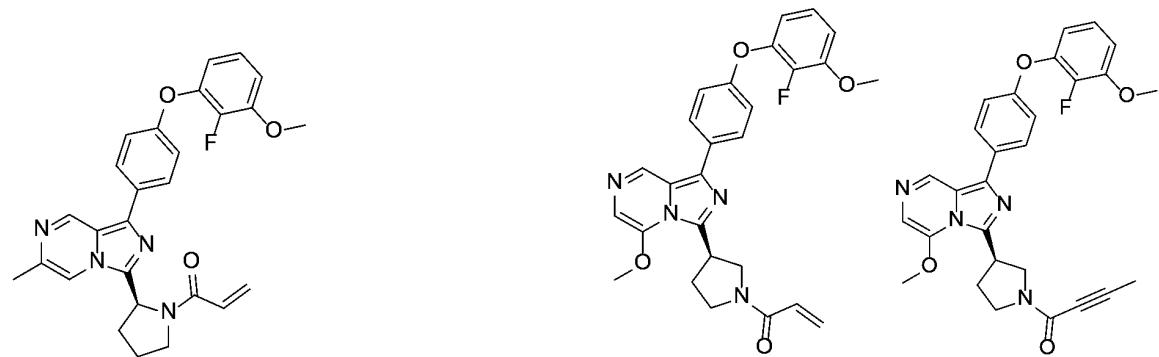
40

50

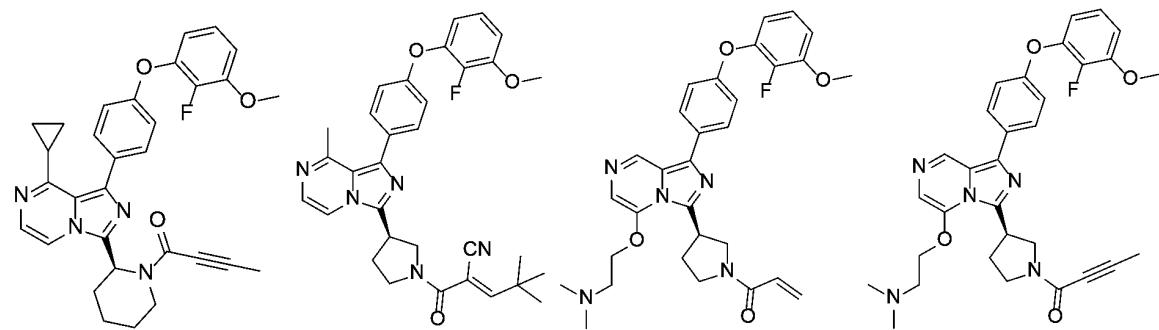
【化 1 - 6】



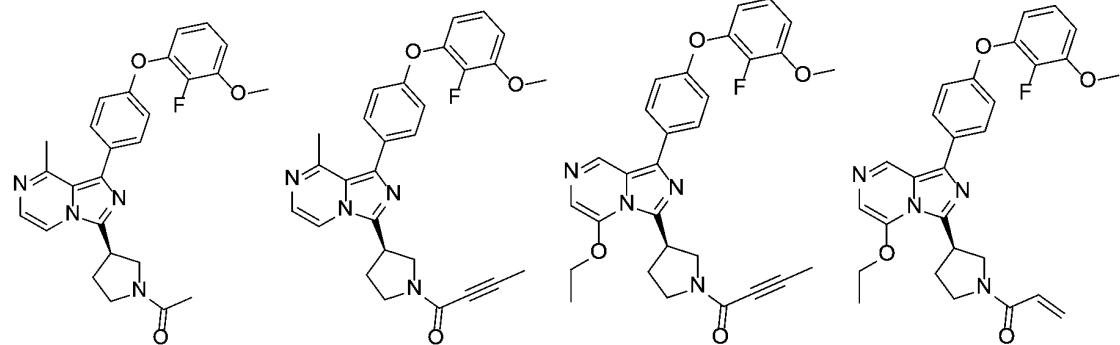
10



20



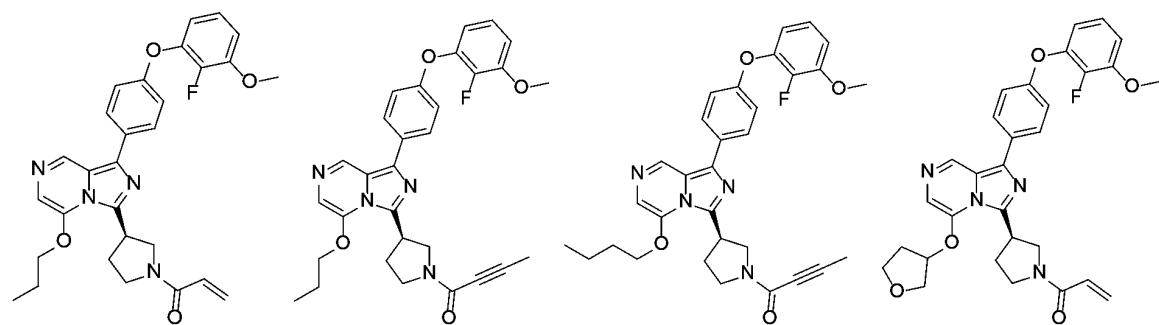
30



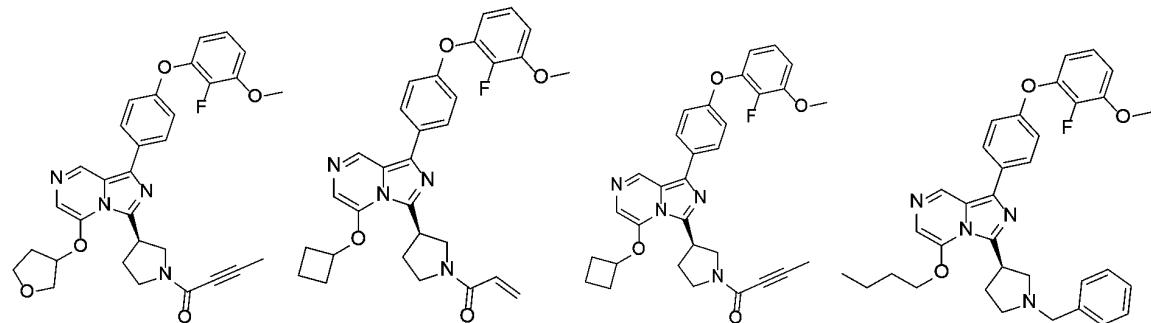
40

50

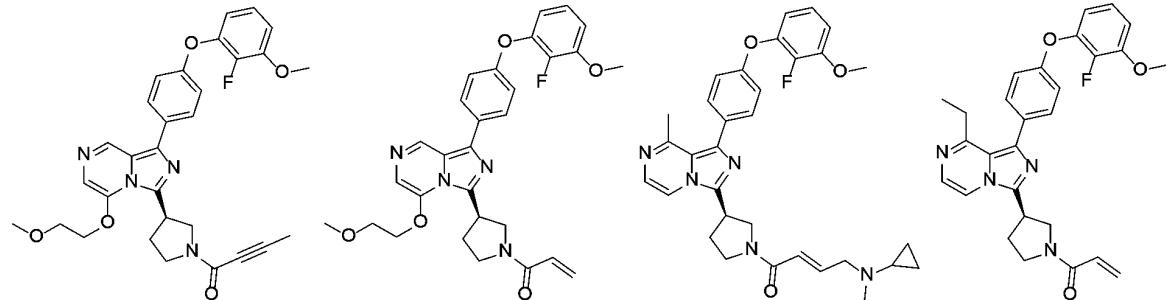
【化 1 - 7】



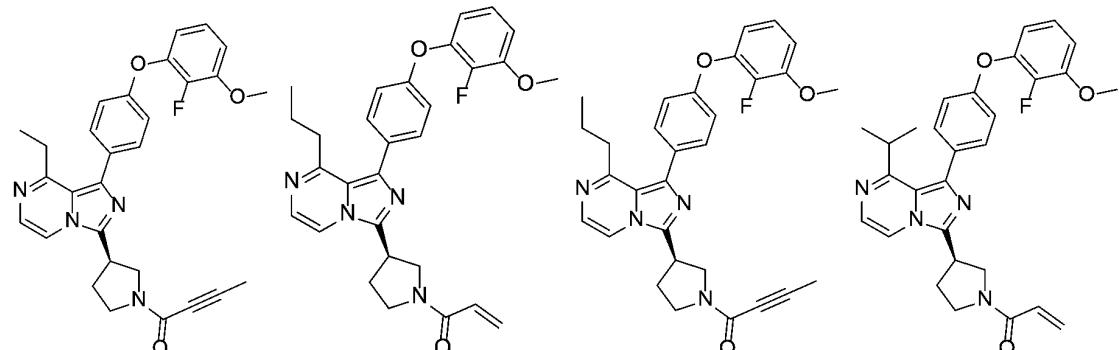
10



20



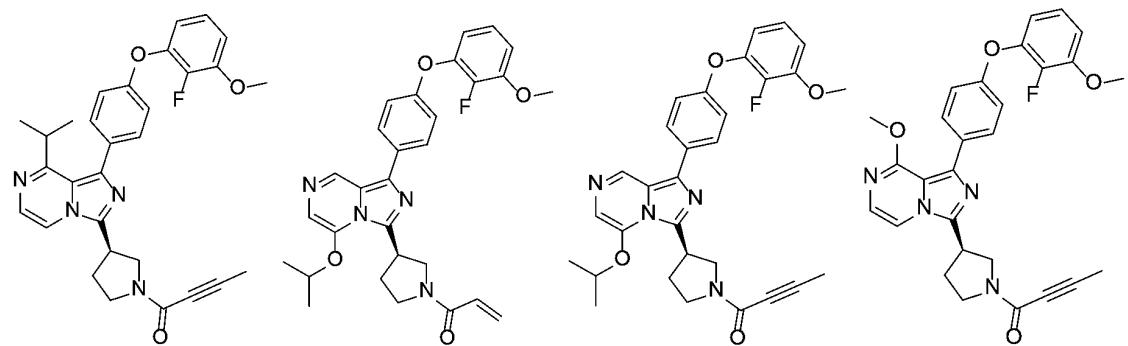
30



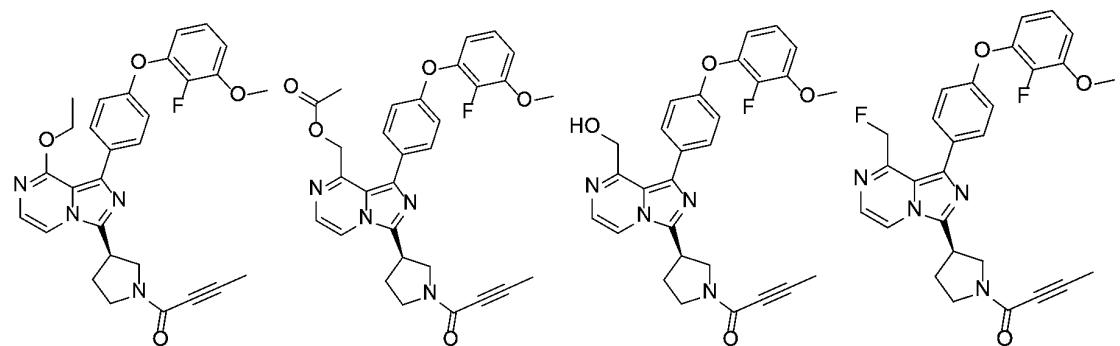
40

50

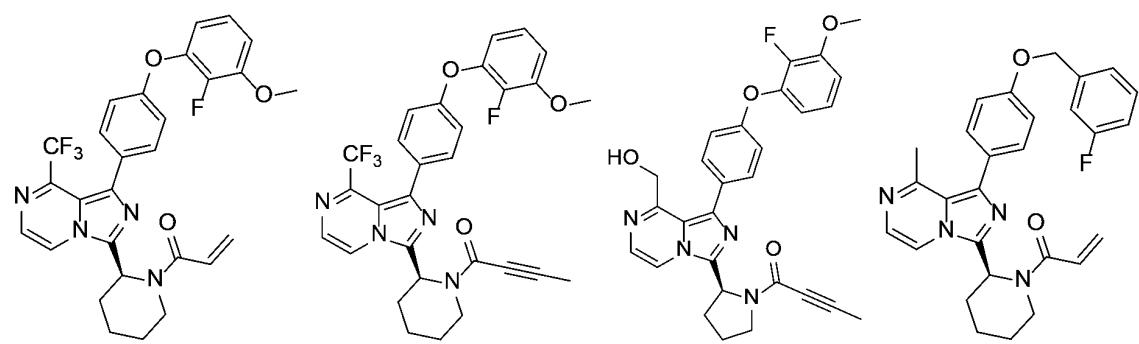
【化 1 - 8】



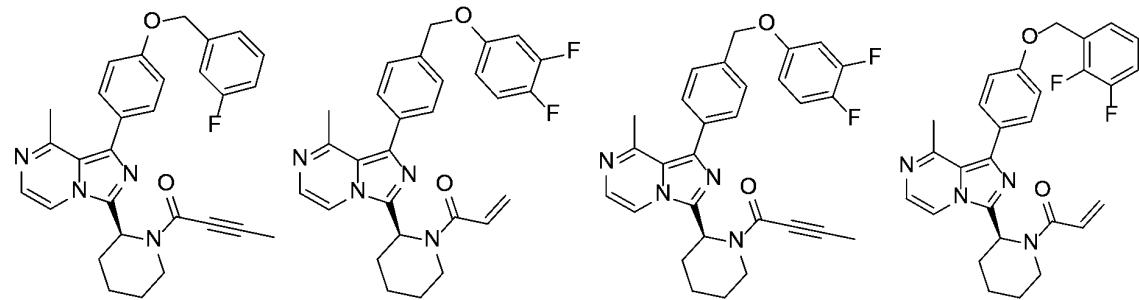
10



20



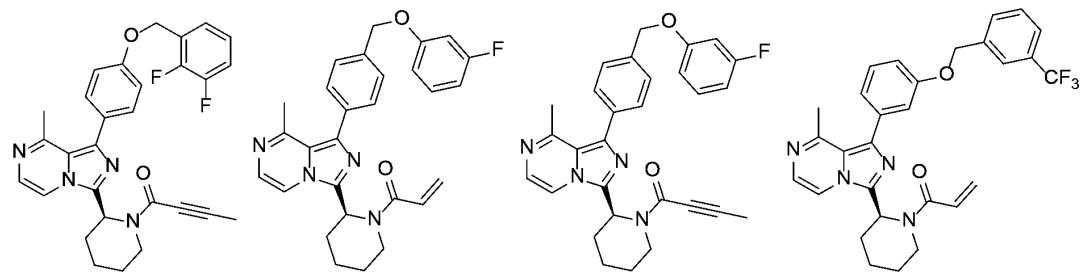
30



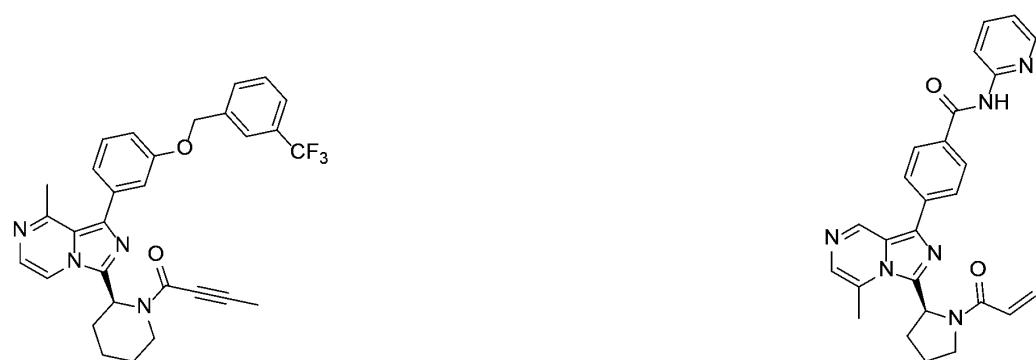
40

50

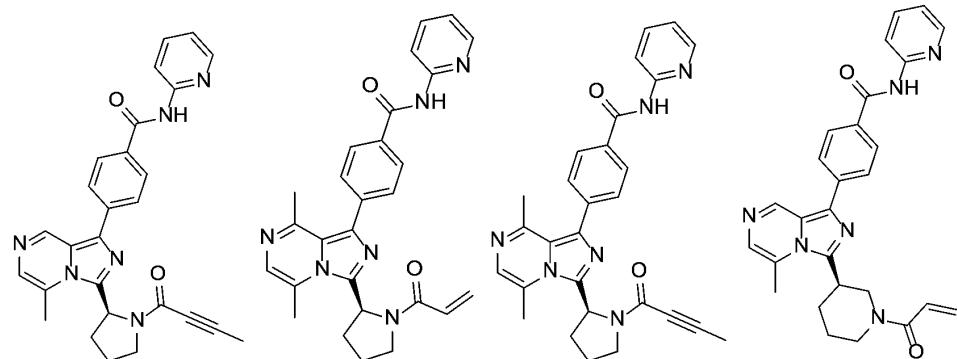
【化 1 - 9】



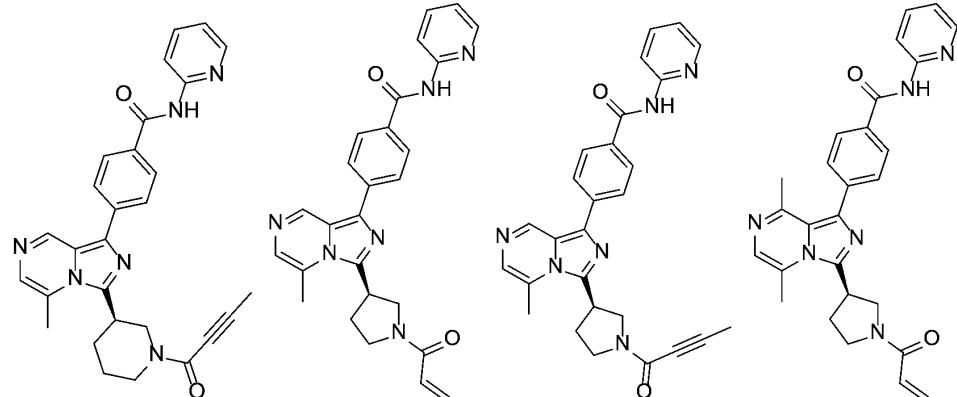
10



20



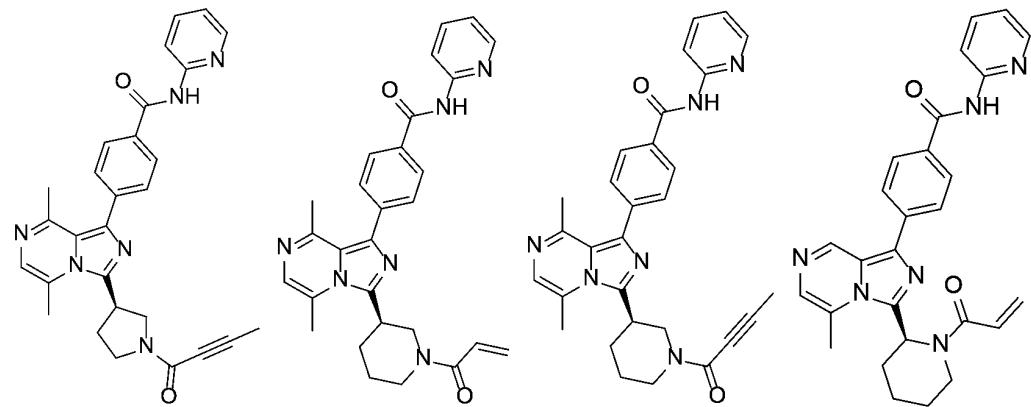
30



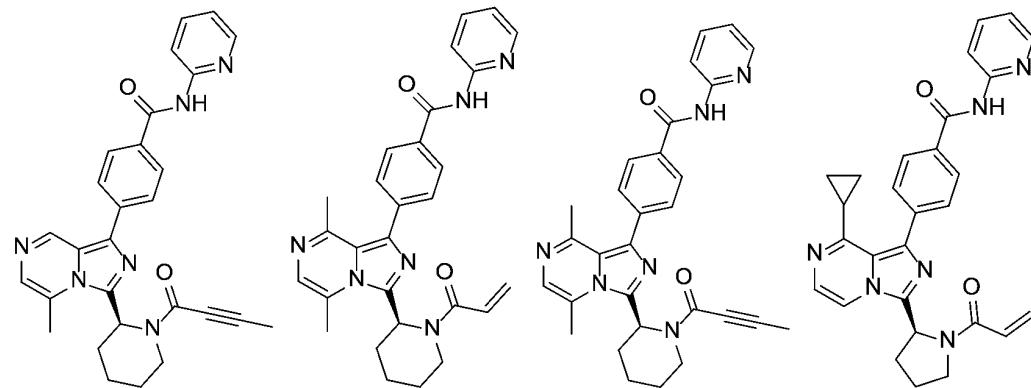
40

50

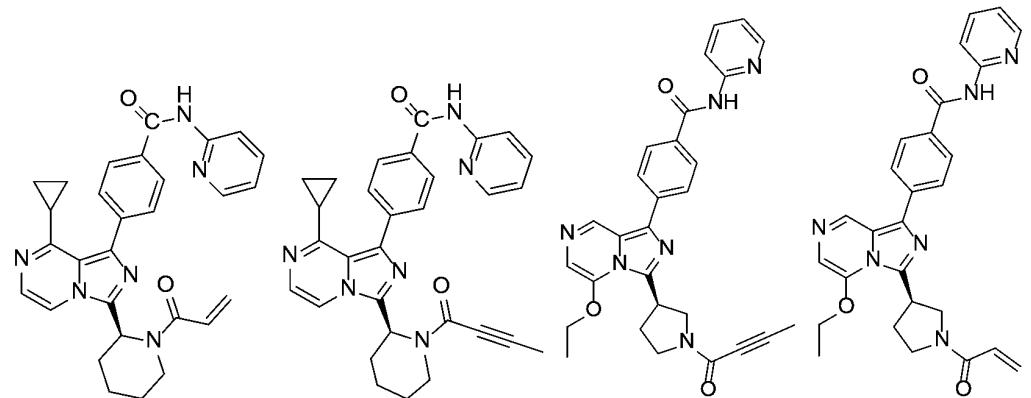
【化 1 - 10】



10



20

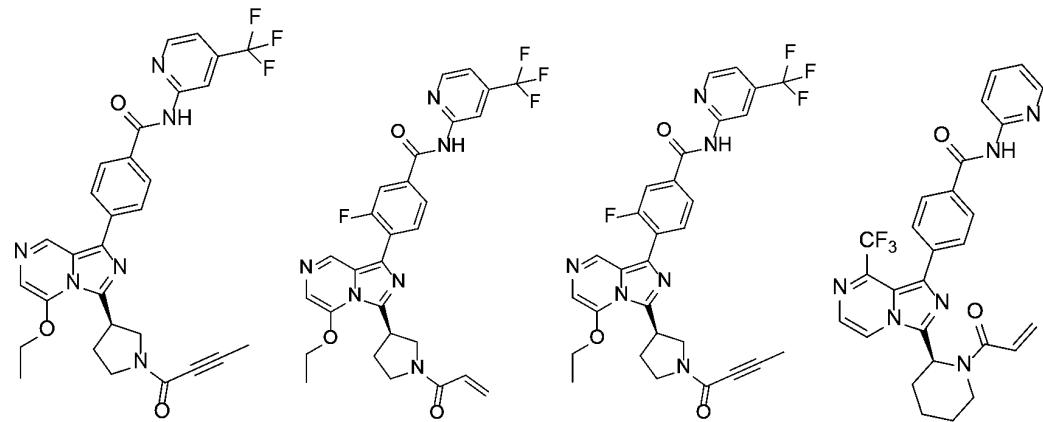


30

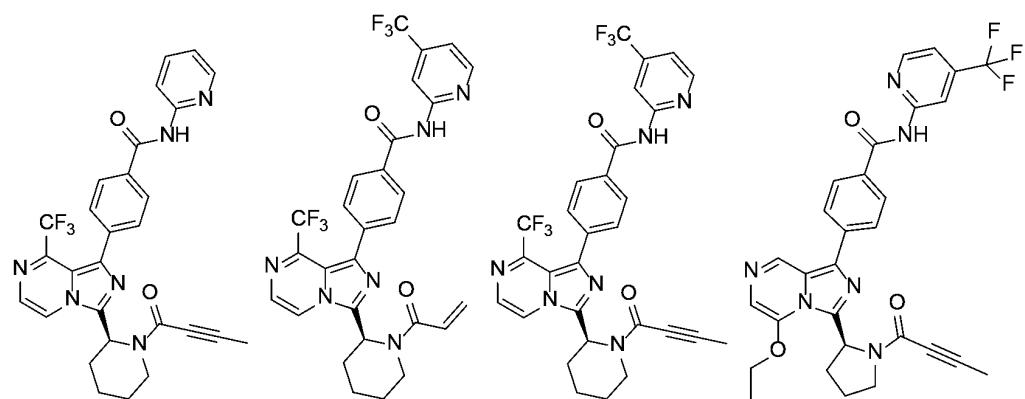
40

50

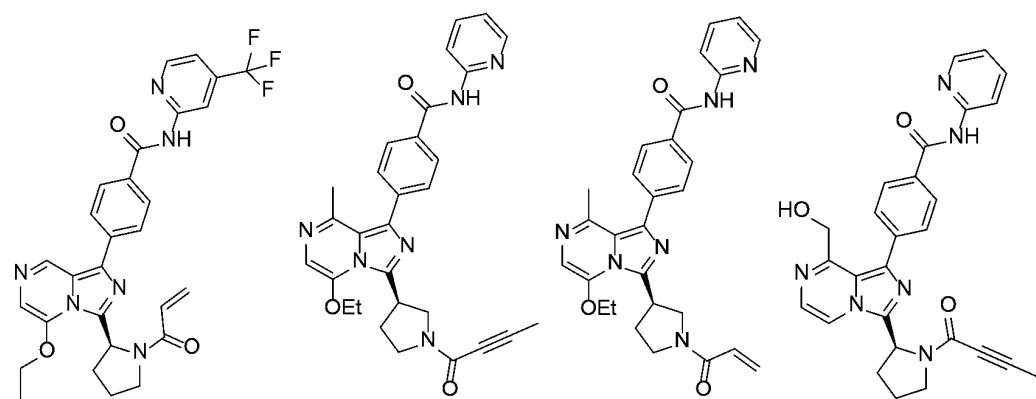
【化 1 - 11】



10



20

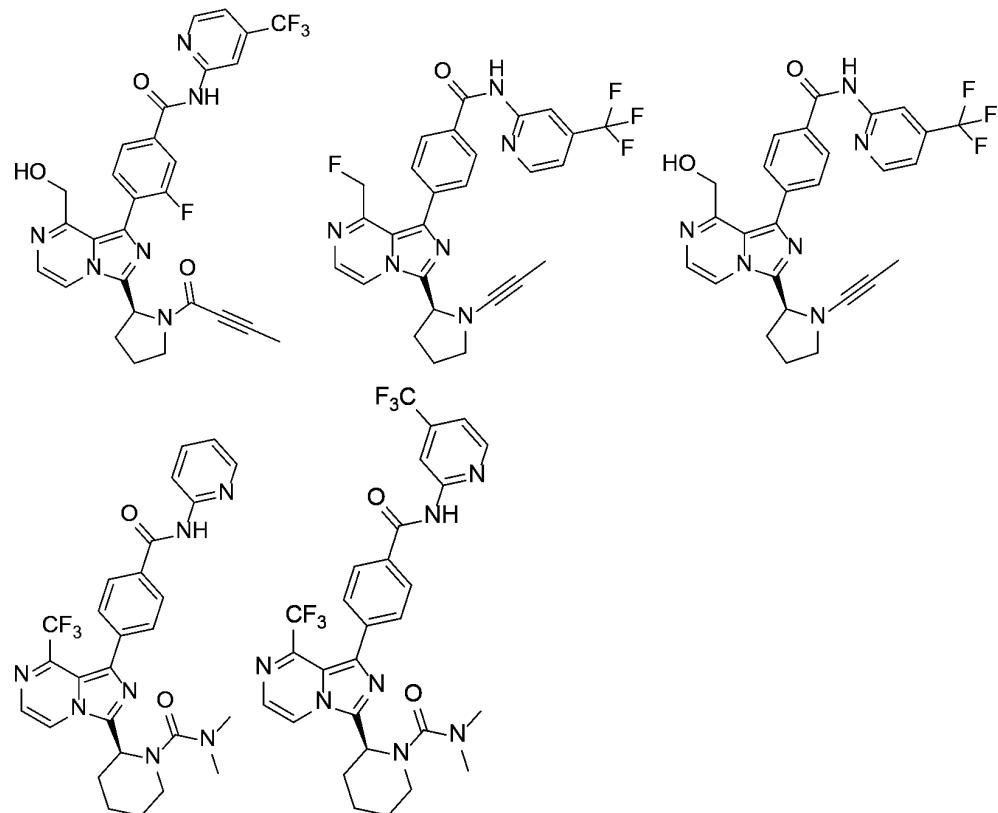


30

40

50

【化 1 - 1 2】



【請求項 2】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 3】

癌、腫瘍、炎症性疾患、または自己免疫疾患を予防または治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は 2017 年 3 月 22 日に出願された米国仮出願第 62 / 474,686 号の利益を主張し、これは、あたかも本明細書に完全に記載されているかのように、全ての目的のために参照により援用される。

【0 0 0 2】

本明細書には、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、そのような阻害剤の製造方法、およびそのような阻害剤を含有する医薬組成物が記載されている。

【背景技術】

【0 0 0 3】

ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) は B 細胞におけるシグナル伝達において重要な役割を果たし、B 細胞の生存、分化、増殖、および活性化に寄与する因子である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 4】

【文献】国際出願公開第 2013 / 010868 号

【非特許文献】

【0 0 0 5】

10

20

30

40

50

【文献】 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed. (Wiley 1992)
 Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B
 (Plenum 2000, 2001)
 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley
 and Sons, 1991)
 Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (El
 sevier Science Publishers, 1989)
 Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)
 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)
 Liu, J. et al. ACS Medicinal Chemistry Letters 10 (2016) 198-203.
 T.W Greene and P.G.M. Wutts "Protective groups in Organic Synthesis" 3rd Ed
 ition, John Wiley and Sons, 1999.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在、B細胞または肥満細胞が関与する疾患を治療する方法が必要とされている。Bt kはまた、肥満細胞活性化および血小板の生理学的機能に関与することが知られている。したがって、Bt k阻害剤はB細胞または肥満細胞が関与する疾患、たとえば、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、血栓塞栓性疾患、および癌の治療に有効である。

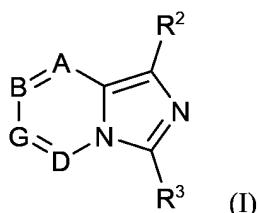
20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に記載のBt k阻害剤は、以下の化学式(I)を有する。

【化1】



30

【0008】

化学式(I)において、Aは、NまたはCR¹であり、B、D、およびGは、それぞれ独立してNまたはC-Hであり、ただし、A、B、D、およびGのうちの一つまたは二つのみがNであってよく、R¹は、水素、アミノ基、OH、CN、NHOH、またはCONH₂であり、R²は、以下のいずれかの化学式で表される。

【化2】



40

【0009】

-X-Eは以下のうちの一つである。

(1) XがO、OCR^aR^b、CR^aR^bO、S(O)、S(O)₂、CR^aR^b、NR^c(C=O)、C=ONR^c、または単結合であり、Eは水素原子、1~3個のR⁵置換基で置換されたアリールもしくはヘテロアリール、飽和もしくは部分的に不飽和の三員環~七員環炭素化合物、飽和、部分的に不飽和、もしくは芳香族の八員環~十員環二環式化合物、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有するヘテロ五員環もしくは六員環化合物、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1~3

50

個のヘテロ原子を有する飽和もしくは部分的に不飽和のヘテロ四員環～七員環化合物、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する飽和もしくは部分的に不飽和の七員環～十員環二環式化合物、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する八員環～十員環ヘテロ芳香族二環式化合物、である。

(2) - X - E が水素、ハロゲン、- OR^a、- O(CH₂)₁₋₄R^a、- CN、- NO₂である。

【0010】

ここで、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、OCF₃、OCF₂H、C₁₋₆アルキル（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、C₃₋₆シクロアルキル（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、C₁₋₄アルコキシ（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、C₁₋₄アルキルチオ（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、C₁₋₄アルキルスルホニル（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、カルボキシ、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、およびC₁₋₄アルキルカルボニルからなる群から選択され、R^aおよびR^bは、それぞれ独立に、水素、フッ素、またはC₁₋₃アルキル（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）であり、R^cはハロゲンまたはC₁₋₃アルキル（任意に1～5個のフッ素原子で置換されていてよい）、R^dは二重結合を有する官能基である。化学式(I)において、BはNまたはC-Hであってよく、ホウ素(B)を表すものではないこと、および、DはNまたはC-Hであってよく、重水素(D)を表すものではないことに注意されたい。10 20

【0011】

さらに記載されるのは、その異性体、その互変異性体、その薬学的に許容される溶媒和物、またはその薬学的に許容されるプロドラッグである。

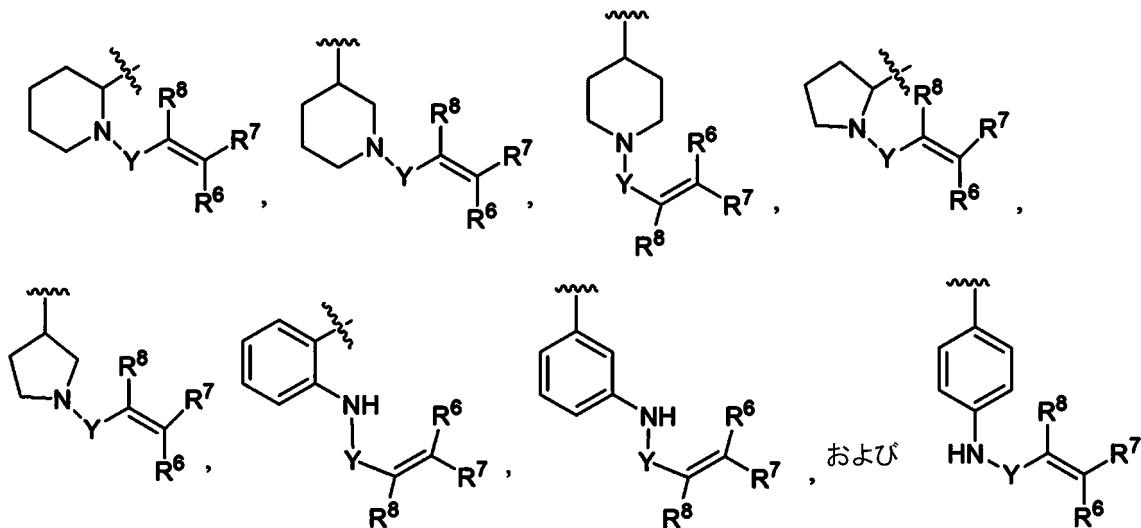
【0012】

一様では、化学式(I)において、Eは、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリルから選択され、これらのいずれかは1～3個のR⁵置換基で置換されていてよい。

【0013】

一様では、化学式(I)において、R³は、以下の群から選択される。30

【化3】



【0014】

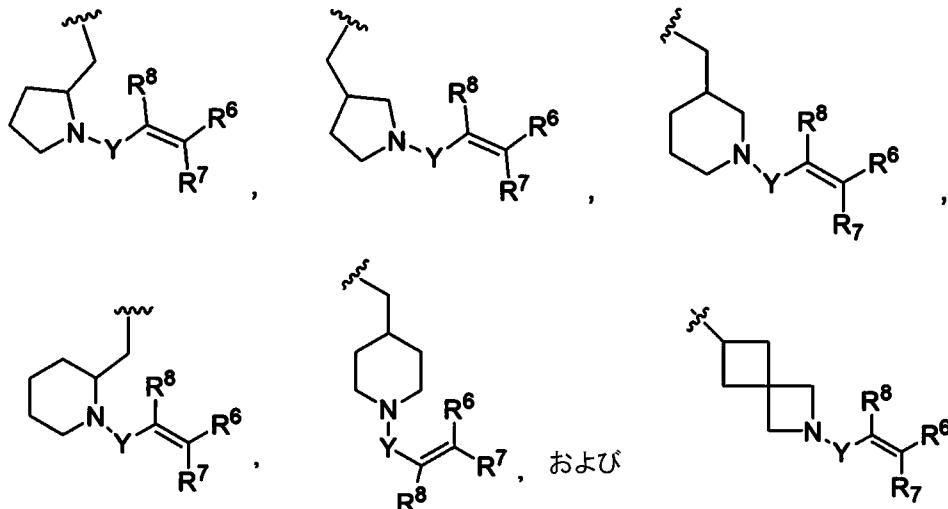
ここで、YはC(=O)、OC(=O)、NHCO(=O)、S=O、S(=O)₂、またはNHS(=O)₂であり、R⁶、R⁷、R⁸はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルコキシアルキル、C₁₋₈アルキルアミノアルキル、40 50

またはC₁ - 4アルキルフェニルであり、R⁷およびR⁸は一緒になって結合を形成する。

【0015】

一態様では、化学式(I)において、R³は、以下の群から選択される。

【化4】



10

【0016】

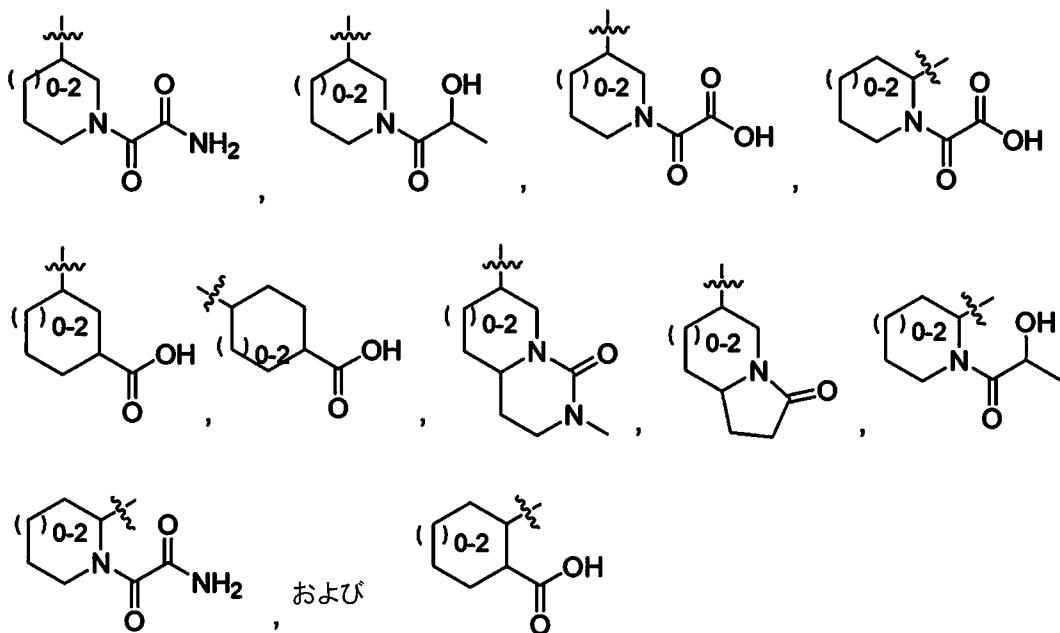
ここで、YはC(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、S=O、S(=O)₂、またはNHS(=O)₂であり、R⁶、R⁷、R⁸はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、C₁ - 4アルキル、C₁ - 6アルコキシアルキル、C₁ - 8アルキルアミノアルキル、またはC₁ - 4アルキルフェニルであり、R⁷およびR⁸は任意に一緒になって結合を形成する。

20

【0017】

一態様では、化学式(I)において、R³は、以下の群から選択される。

【化5】



30

40

【0018】

一態様では、化学式(I)において、Aは、CR¹であり、B、D、およびGのうちの一つは、Nである。

【0019】

50

一態様では、化学式(I)において、Aは、CR¹であり、Bは、Nであり、DおよびGは、C-Hである。

〔 0 0 2 0 〕

10
20
30
40
50

キシ)フェニル) - 5 , 8 -ジメチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピペ
リジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2
-フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 , 8 -ジメチルイミダゾ[1 , 5
- a]ピラジン - 3 -イル)ピペリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(S)
- 1 - (2 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 -
メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピペリジン - 1 -イル)プロブ - 2
-エン - 1 -オン、(S) - 1 - (2 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェ
ノキシ)フェニル) - 5 -メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピペリジ
ン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(S) - 1 - (2 - (1 - (4 - (2 -フル
オロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 , 8 -ジメチルイミダゾ[1 , 5 - a]
ピラジン - 3 -イル)ピペリジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(S) - 1
- (2 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 , 8 -
ジメチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピペリジン - 1 -イル)ブタ - 2
-イン - 1 -オン、(S) - 1 - (2 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェ
ノキシ)フェニル) - 5 -メトキシイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリ
ジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(S) - 1 - (2 - (1 - (4 - (2 -
フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 6 -メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピ
ラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(S) - 1 -
(2 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 -メチル
イミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン
- 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ
)フェニル) - 5 -メトキシイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン -
1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオ
ロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 -メトキシイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジ
ン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(S) - 1 - (2 -
(8 -シクロプロビル - 1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル
)イミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピペリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン
- 1 -オン、(R , E) - 2 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェ
ノキシ)フェニル) - 8 -メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン
- 1 -カルボニル) - 4 , 4 -ジメチルペンタ - 2 -エンニトリル、(R) - 1 - (3 -
(5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシ
フェノキシ)フェニル)イミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -
イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ
)エトキシ) - 1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル)イミダ
ゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オ
ン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニ
ル) - 8 -メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)
エタン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェ
ノキシ)フェニル) - 8 -メチルイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジ
ン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (5 -エトキシ - 1 - (4 -
(2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1 , 5 - a]ピラ
ジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 -
(5 -エトキシ - 1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル)イ
ミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)プロブ - 2 -エン -
1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)
フェニル) - 5 -プロポキシイミダゾ[1 , 5 - a]ピラジン - 3 -イル)ピロリジン -
1 -イル)プロブ - 2 -エン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 -フルオ
ロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル) - 5 -プロポキシイミダゾ[1 , 5 - a]ピラ
ジン - 3 -イル)ピロリジン - 1 -イル)ブタ - 2 -イン - 1 -オン、(R) - 1 - (3 -
(5 -ブトキシ - 1 - (4 - (2 -フルオロ - 3 -メトキシフェノキシ)フェニル)イ
10 20 30 40 50

ミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1
 - オン、 1 - ((3 R) - 3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ)
 フェニル) - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1 , 5 - a]
 ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、 1 - ((3
 R) - 3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル
) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (5 - シクロ
 ブトキシ - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [10
 1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、
 (R) - 1 - (3 - (5 - シクロブトキシ - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフ
 ェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イ
 ル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 3 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) -
 5 - ブトキシ - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダ
 ゾ [1 , 5 - a] ピラジン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メト
 キシフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピ
 ラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (20
 3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 5 - (2 - メ
 トキシエトキシ) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル
 プロブ - 2 - エン - 1 - オン、 (R , E) - 4 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) -
 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 8 - メ
 チルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - エ
 ソン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (8 - エチル - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メト
 キシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン -
 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (8 - エチル - 1 - (4 -
 (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン
 - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 3 - (1 - (20
 ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキ
 シフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 8 - カルボキシアミド、 (R) -
 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 8 - プロ
 ピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロ
 ブ - 2 - エン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキ
 シフェノキシ) フェニル) - 8 - プロピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル)
 ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (30
 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 8 - イソプロピルイミダゾ [1 ,
 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、 (R) -
 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 8 - イソ
 プロピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル)
 ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メト
 キシフェノキシ) フェニル) - 8 - ヒドロキシイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イ
 ル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (40
 4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 5 - イソプロポキシイミダ
 ゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 -
 オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェ
 ニル) - 5 - イソプロポキシイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン -
 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ
 - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 8 - メトキシイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン
 - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン、 (R) - 1 - (3 - (8 -
 エトキシ - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダ
 ゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オ
 ン、 (R) - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - 40
 50

ル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン
 - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イ
 ル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン
 - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピペリジ
 ン - 3 - イル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N -
 (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピペリジ
 ン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリ
 ジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピペ
 リジン - 2 - イル) - 5 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリ
 ジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピペリジン
 - 2 - イル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (10
 ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピペ
 リジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (20
 ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピペリジン
 - 2 - イル) - 5 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (30
 ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピペ
 リジン - 2 - イル) - 8 - シクロプロビルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル
) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイル
 ピロリジン - 2 - イル) - 8 - シクロプロビルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル
) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 40
 2 - イノイル) ピペリジン - 2 - イル) - 8 - シクロプロビルイミダゾ [1 , 5 - a] ピ
 ラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (50
 1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - エトキシイミダゾ [1 , 5 -
 a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (60
 3 - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 5 - エトキシイミダゾ [1 , 5 - a]
 ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (70
 1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル
) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (80
 3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - エトキシイミダゾ [1 , 5 - a]
 ピラジン - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (90
 トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - (100
 ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - エトキシイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル
) - 3 - フルオロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベン
 ズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピペリジン - 2 - イル) - 8 - (110
 トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (4 - (120
 トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (130
 ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 5 - エトキシイミダゾ [1 , 5 - a] ピ라
 ジン - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズ
 アミド、(S) - 4 - (3 - (1 - アクリロイルピロリジン - 2 - イル) - 5 - エトキシ
 イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリ
 ジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロ
 リジン - 3 - イル) - 5 - エトキシ - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 -
 イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - アクリロ

イルピロリジン - 3 - イル) - 5 - エトキシ - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - 4 - (8 - (フルオロメチル) - 3 - (1 - (プロブ - 1 - イン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(R) - 4 - (3 - (1 - (ブタ - 2 - イノイル) ピロリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、(S) - N , N - ジメチル - 2 - (1 - (4 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイル) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシアミド、および(S) - N , N - ジメチル - 2 - (8 - (トリフルオロメチル) - 1 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシアミドからなる群から選択される。
10

【0021】

別の態様において、本明細書に記載される医薬組成物は、治療有効量の化学式(I)の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0022】

別の局面において、本明細書中に記載されるのは、治療有効量の化学式(I)の化合物を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患を処置するための方法である。

【0023】

別の態様において、自己免疫疾患を処置するための方法において、組成物は、抗癌薬、ステロイド薬、メトトレキサート、レフルノミド、抗TNFa薬、カルシニューリン阻害剤、抗ヒスタミン薬、およびそれらの混合物、からなる群より選択される治療薬と組み合わせて投与される。

【0024】

別の態様において、本明細書中に記載されるのは、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患、または免疫学的に媒介される疾患を予防または処置するための医薬組成物であり、化学式(I)の化合物の治療有効量、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む。

【0025】

別の態様において、本明細書中に記載されるのは、自己免疫疾患、癌、腫瘍、炎症性疾患、または免疫学的に媒介される疾患を処置するための方法であり、これには治療有効量の化学式(I)の化合物および他の治療剤を含む組成物を、それを必要とする被験体に投与することが含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本明細書に記載の方法は、治療有効量の、本明細書に記載の一つ以上のBtk阻害剤化合物を含有する組成物を必要とする対象に投与することを含む。

【0027】

プロドラッグとは、このようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される場合、イン

10

20

30

40

50

ビボで化学式(Ⅰ)の活性な親薬物を放出する任意の化合物を意味する。化学式(Ⅰ)の化合物のプロドラッグは、化学式(Ⅰ)の化合物中に存在する官能基を、修飾基がインビボで切断されて親化合物を放出しうるように修飾することによって調製される。プロドラッグは、通常の操作またはインビボのいずれかで、修飾基が切断されて親化合物になるように、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製できる。

【0028】

互変異性体とは、分子の一つの原子のプロトンが別の原子にシフトする現象によって生成される化合物を意味する。互変異性体はまた、平衡状態で存在し、一つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される二つ以上の構造異性体のうちの一つを指す。当業者は、他の互変異性環原子配列が可能であることを認識するだろう。これらの化合物の全てのそのような異性体形態は、本開示に明確に含まれる。

10

【0029】

異性体とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間における原子の配列が異なる異性体は、立体異性体と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体はジアステレオマーと呼ばれ、互いに重ね合わされない鏡像である立体異性体は鏡像異性体と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、たとえば四つの異なる基に結合している場合、一対の鏡像異性体が存在しうる。キラル化合物は、個々の鏡像異性体として、またはそれらの混合物として存在することができる。特に断らない限り、本明細書の記載は、個々の立体異性体ならびに混合物を含むことが意図される。

20

【0030】

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在しうる。溶媒和物とは、溶媒分子と化学式(Ⅰ)の化合物との組み合わせによって形成される錯体をいい、ここで溶媒は有機化合物、無機化合物、またはそれらの混合物でありうる。

【0031】

薬学的に許容される塩は、医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織に接触して使用するのに適しており、妥当なベネフィット・リスク比に相応する塩を表す。それらは、本発明の化合物の最終単離および精製の間に、または遊離塩基官能基を塩酸、リン酸、もしくは硫酸などの適切な無機酸と、またはたとえばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、グリコール酸、コハク酸、プロピオン酸、酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸と反応させることによって別々に得ることができる。酸官能基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムのような有機または無機塩基と反応させることができる。

30

【0032】

治療有効量とは、ブルトンチロシンキナーゼを阻害し、これによって所望の治療効果を生じるのに有効な量の化合物または組成物を意味する。

【0033】

本明細書で使用される場合、アルキルという用語は、特定の範囲内の数の炭素原子を有する一価の直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。たとえば、C₁ - 6アルキルは、ヘキシリアルキルおよびベンチルアルキルの異性体のいずれか、ならびにn-、イソ-、sec-およびt-ブチル、n-およびイソ-プロピル、エチル、ならびにメチルを指す。アルキルはまた、飽和脂肪族炭化水素基を含み、ここで、一つ以上の水素は重水素で置換されている(たとえば、CD₃)。

40

【0034】

「分岐アルキル」という用語は、特定の範囲の直鎖アルキル基が除外されることを除いて、上記で定義したアルキル基を指す。本明細書で定義されるように、分岐アルキルは、アルキルが第二級または第三級炭素を介して化合物の残部に結合しているアルキル基を含む。たとえば、イソプロピルは分岐アルキル基である。

【0035】

50

「シクロアルキル」という用語は、特定の範囲内の数の炭素原子を有するアルカンの任意の単環を指す。たとえば、C₃ - C₆シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシリルを指す。

【0036】

ハロゲンという用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素（あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードとも呼ばれる）を指す。

【0037】

用語「ハロアルキル」は1個以上の水素原子がハロゲン（すなわち、F、Cl、BrおよびIまたはI⁻）で置換されている、上記で定義したアルキル基を指す。たとえば、C₁ - C₆ハロアルキルは、一つ以上のハロゲン置換基を有する上記定義のC₁ ~ C₆の直鎖または分岐アルキル基を指す。フルオロアルキルという用語は、ハロゲン置換基がフルオロに限定されることを除いて、同様の意味を有する。好適なフルオロアルキルとしては、(CH₂)₀ - 4CF₃系列が挙げられる。

10

【0038】

C(O)またはCOという用語は、カルボニルを指す。S(O)₂またはSO₂という用語は、スルホニルを指す。S(O)またはSOという用語は、スルフィニルを指す。

【0039】

アリールという用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、イデニル、ジヒドロインデニルなどを指す。特に興味深いアリールはフェニルである。

20

【0040】

「ヘテロアリール」という用語は、(i)N、O、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含む五員または六員のヘテロアロマ環、または(ii)キノリニル、イソキノリニル、およびキノキサリニルから選択されるヘテロ二環を意味する。適切な五員および六員ヘテロ芳香族環としては、たとえば、ピリジル（ピリジニルとも称する）、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラン、イミダゾイル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。関心のあるヘテロアリールのクラスは、(i)N、OおよびSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する五員および六員ヘテロ芳香族環、ならびに(ii)キノリニル、イソキノリニル、およびキノキサリニルから選択されるヘテロ二環からなる。特に興味深いヘテロアリールは、ピロリル、イミダゾイル、ピリジル、ピラジニル、キノリニル（またはキノリル）、イソキノリニル（またはイソキノリル）、およびキノキサリニルである。

30

【0041】

本発明の範囲内の四員~七員の飽和複素環の例としては、たとえば、アゼチジニル、ペリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル、チアゼパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、およびジオキサンが挙げられる。本発明の範囲内の四員~七員不飽和複素環の例には、単結合が二重結合で置換されている（たとえば、炭素-炭素単結合が炭素-炭素二重結合で置換されている）、上記に列挙された飽和複素環に対応する単不飽和複素環が含まれる。

40

【0042】

上記に列挙した特定の環は、本発明において使用することができる環に対する限定ではないことが理解される。これらの環は単に代表的なものである。

【0043】

本発明の化合物を調製するための合成方法は、以下の反応式、方法、および実施例において例示される。出発物質は、市販されているか、または当技術分野で公知の手順に従つて、または本明細書に記載のように調製することができる。以下に示す具体例により化合

50

物を例示する。しかしながら、これらの特定の実施例は、本発明と考えられる唯一の属概念を形成するものとして解釈されるべきではない。これらの実施例は、本発明の化合物の調製についての詳細をさらに説明する。当業者はこのような化合物を調製するために、条件およびプロセスにおける公知のバリエーションが使用され得ることを容易に理解する。

【0044】

化学式(I)

【化6】



10

【0045】

化学式(I)において、A、B、G、R²およびR³は、発明の概要の項において上記に定義されている。化学式(I)のBtk阻害剤化合物は、有機化学の分野で周知の方法によって調製することができる。これらの化合物の合成のために使用される出発物質は合成されてもよいし、または商業的供給源(たとえば、中国においては、中国の化学企業またはシグマアルドリッヂ(ミズーリ州セントルイス)(これらに限定されない))から入手されてもよい。本明細書に記載の化合物、および異なる置換基を有する他の関連化合物はたとえば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed. (Wiley 1992) (非特許文献1)、Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) (非特許文献2)、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991) (非特許文献3)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989) (非特許文献4)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991) (非特許文献5)、およびLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) (非特許文献6)に記載されているような技術および材料を用いて任意に合成される。本明細書中に記載される化合物の合成のための他の方法は、国際出願公開第2013/010868号(特許文献1)、Liu, J. et al. ACS Medicinal Chemistry Letters 10 (2016) 198-203(非特許文献7)に見出されうる。本出願で使用される化学用語の定義は、これらの参考文献(本明細書中で特に定義されていない場合)に見出すことができる。ガイドとして、以下の合成方法を利用することができる。

20

30

30

【0046】

合成配列において、関係する分子のいずれかの上の感受性または反応性基を保護することが必要および/または望ましい場合がある。これは、T.W Greene and P.G.M. Wutts "Protective groups in Organic Synthesis" 3rd Edition, John Wiley and Sons, 1999(非特許文献8)に記載されているような従来の保護基の手段によって達成される。保護基は、当技術分野で周知の方法を使用して、任意に、後続段階で簡便に除去される。反応の生成物は、任意に単離され、精製される。必要に応じて、従来の技術(ろ過、蒸留結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない)を使用する。このような材料は、物理定数およびスペクトルデータを含む従来の手段を使用して任意に特徴付けられる。

40

【0047】

本明細書中に記載される化合物は、一つ以上の立体中心を有してよく、そして各中心はRまたは構成で存在し得る。本明細書に提示される化合物は、すべてのジアステレオ異性体、鏡像異性体、およびエピマー形態、ならびにそれらの適切な混合物を含む。

【0048】

化学式(I)のBtk阻害剤化合物は、たとえば、イミダゾ[1,5-a]ピラジン誘

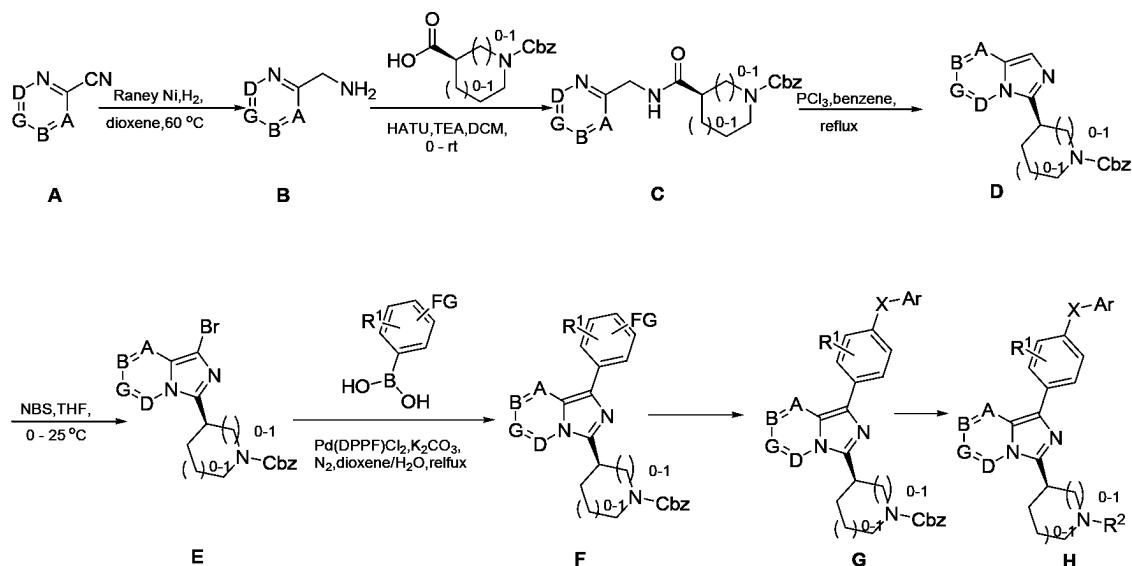
50

導体でありうる。具体的には化学式(Ⅰ)のBtk阻害剤化合物が、たとえば化合物Gであってよく、式中、R¹-R²は先に定義された意味を有する。化合物Gの調製に対する合成アプローチの非限定的な例は、スキームIおよびスキームIIに示される一般的な合成経路によって示されうる。

【0049】

スキームI

【化7】



【0050】

スキーム(I)を参照すると、異なるアミン(B)が芳香族ニトリルの水素化により得られ、続いて、DMF、THFまたはDCMなどの溶媒中で、TEA、DIPEA、DMAPなどの塩基およびPyBOP、TBTU、EDCI、またはHATUのような異なるカップリング剤の存在下で反応させて中間体Cを形成することができる。環化CにはPCl₃などの縮合試薬を加熱条件下で使用でき、重要な中間体Dを提供する。これに続く臭素化が、臭素またはN-ブロモシンイミドを、DCMまたはDMFのような適切な溶媒中で適温下で達成され、化合物Eが得られる。次いで、FGが官能基(たとえば、エステル、保護されたアニリン類、保護されたフェノール類、臭化物)である適切なボロン酸またはピナコールエステルと反応し、適切な置換フェニルボロン酸(対応するボロン酸エステルもまた使用できる。)を用いたカップリング反応が金属触媒により進行し、所望の化合物Gが直接に得られる。典型的な手順では、中間体F、銅触媒(たとえば、Cu(OAc)₂)、塩基(たとえば、TEA、DIPEAなど)、およびアリールボロン酸またはアリールボロン酸エステルの混合物から、DCMまたはトルエンなどの好適な溶媒中で、化合物G(FGがXArで定義される官能基に変換されたもの)が得られる。最後に、Cbzが化合物Gから脱保護され、上記に定義したR₂の適切な試薬と反応する無保護のアミンを与え、化合物Hが得られる。

【0051】

スキームII

10

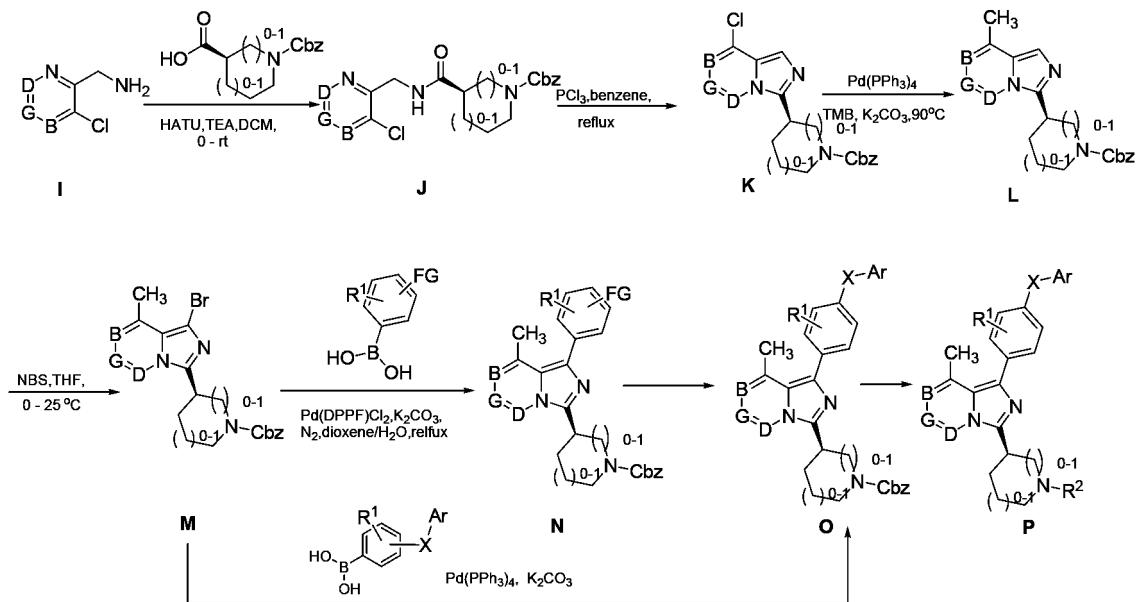
20

30

40

50

【化 8】



【0052】

スキーム II を参照すると、化合物 P は別の基質から得ることができ、化学的にはスキーム I と同様である。メチル誘導体 L は、適当なパラジウム触媒系および溶剤の存在下で、トリメチルボロキシンを用いて調製することができる。続いて、重要な中間体 M が、Br₂ / I₂ または NBS / NIS を用いた位置選択的な臭素化またはヨウ素化によって得られる。次いで、適当に置換されたフェニルボロン酸（対応するボロン酸エステルもまた使用できる。）を用いた金属触媒カップリング反応によって誘導され、重要な中間体 N を与えるか、または所望の化合物 O を直接的に与える。化合物 O から化合物 P への変換は、スキーム I で示したのと同様の方法で合成される。

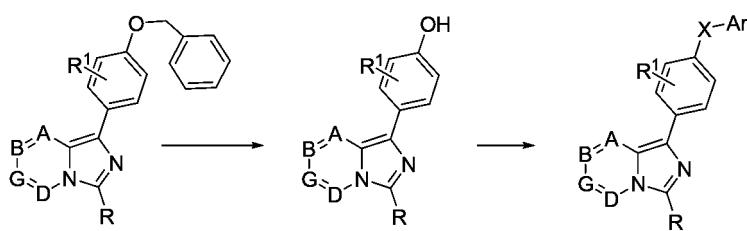
【0053】

あるいは、化合物 G（または化合物 O）が化合物 F（または化合物 N）から得られる。ここで、FG は X-Ar について定義される官能基に容易に変換されうる官能基（たとえば、エステル、保護されたアニリン、保護されたフェノール、臭化物）である。化合物 F 中の好適な官能基の非限定的な例は、ベンジルエーテル、ジベンジルアミン、またはメチルエステルであり、これらを塩基または Pd / C / H₂ で処理することで、主要な中間体 F-1a、F-2a、F-3a（または N-1a、N-2a、N-3a）が得られ、続いて、スキーム III により、対応する化合物 G-1、G-2、G-3、G-4（または O-1、O-2、O-3、O-4）が得られる。

【0054】

スキーム III

【化 9】

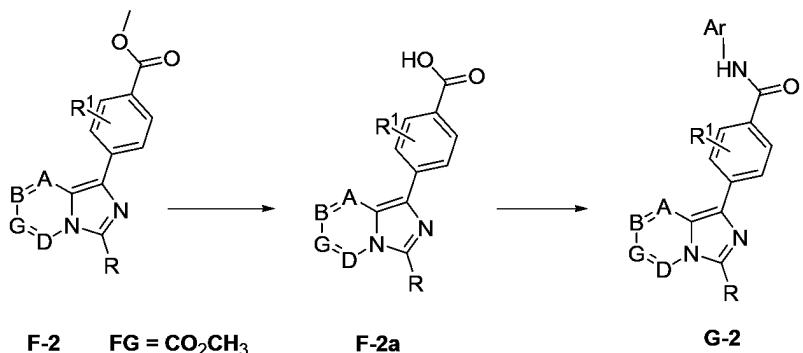


F-1 FG = OBN

F-1a

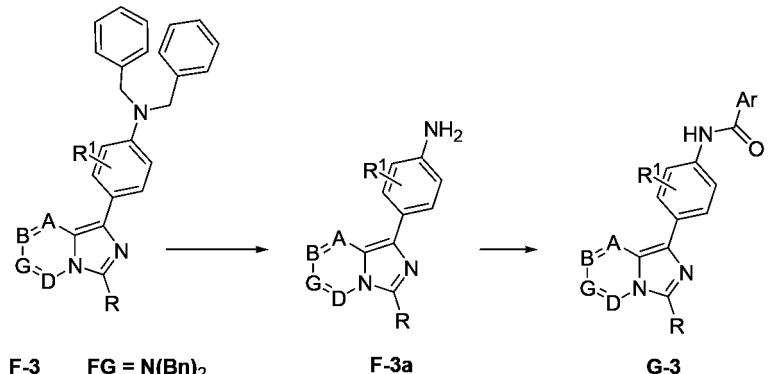
G-1

【化 1 0】



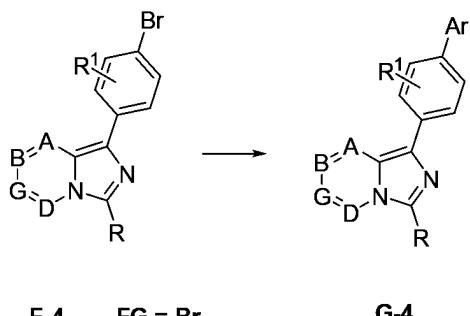
10

【化 1 1】



20

【化 1 2】



30

【0 0 5 5】

スキーム I V に示す化合物 G の保護基の脱保護反応は公知であり、下記の方法によって行うことができる。ここでの例は、(a) B o c 保護基または F m o c 保護基についての酸性条件または塩基性条件下での脱保護反応、および(b) ベンジル保護器または C b z 保護基についての水素化分解に基づく脱保護反応である。これらの条件で脱保護した後、限定されるものではないが、塩化アリーロイルのような酸塩化物とカップリングさせて、化合物 G - b を得る合成反応を完了する。

40

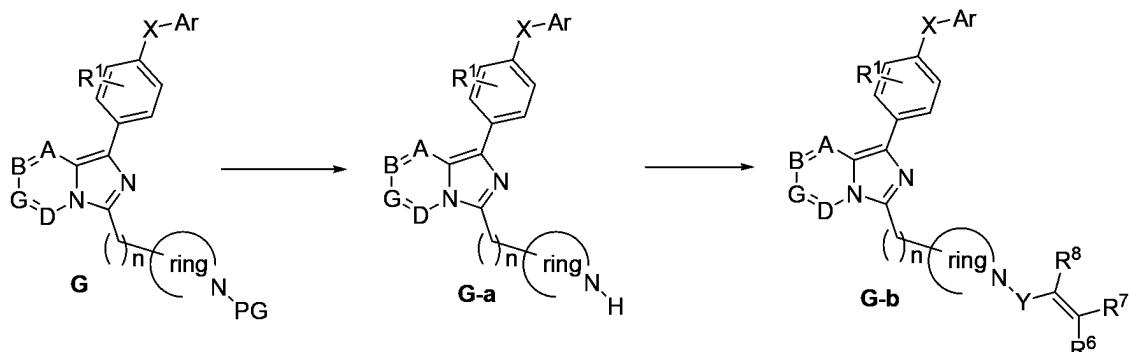
【0 0 5 6】

スキーム I V

50

【化13】

Scheme IV



【0057】

本発明はまた、本明細書中に列挙されるものと同一であるが、一つ以上の原子が、天然に通常見出される原子質量または原子番号とは異なる原子質量または原子番号を有する原子によって置換されるという事実のための、本発明の同位体標識化合物を包含する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、たとえば、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Cが含まれる。

20

【0058】

化学式(I)の特定の同位体標識化合物(たとえば、³Hおよび¹⁴Cで標識されたもの)は、化合物および/または基質組織分配アッセイに有効である。トリチウム化同位体および炭素¹⁴同位体は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素のようなより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性(たとえば、インビボ半減期の増加または投薬必要量の減少)から生じる特定の治療的利点を提供しうるので、いくつかの状況において好ましいかもしれない。化学式(I)の同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試薬を置換し、適切な同位体標識試薬を用いることにより、以下のスキームおよび/または実施例に開示されるものと類似の手順に従って調製することができる。

30

【0059】

〔一般的な実験条件〕

調製用薄層クロマトグラフィー(P T L C)を20×20cmプレート(厚さ500ミクロンのシリカゲル)で行った。シリカゲルクロマトグラフィーを、Biotage Horizon フラッシュクロマトグラフィーシステムで行った。¹H NMRスペクトルは、Bruker Ascend TM 400分光計を用いて、298K、400MHzの条件下で記録した。化学シフトは、重水素化溶媒の残留プロトンシグナル(¹CHCl₃: = 7.26 ppmおよび¹CH₃OHまたは¹CH₃OD: = 3.30 ppm)を基準にして百万分率(ppm)で示す。LCMSスペクトルは、Agilent Technologies 1260 Infinityまたは6120 Quadrupole分光計で得た。LCの移動相はアセトニトリル(A)およびギ酸0.01%を含む水(B)であり、グラジエントは5~95%A(6.0分間)、60~95%A(5.0分間)、80~100%A(5.0分間)、85~100%A(10分間)とし、SBC18の50mm×4.6mm×2.7μmキャピラリーカラムを用いた。マススペクトル(MS)は、エレクトロスプレーイオン化法質量分析(ESI)によって測定した。特に断らない限り、全ての温度は摂氏である。

40

【0060】

〔分析用HPLC質量分析条件〕

L C 1 :

カラム：S B - C 18 50mm×4.6mm×2.7μm

50

温度 : 50

溶離液 : 5 : 95 v / v アセトニトリル / 水 + 0.01% ギ酸 (6分)

流量 : 1.5 mL / 分

試料注入 5 μL

検出器 : PDA (200 ~ 600 nm)

MS : 質量範囲 150 ~ 750 amu

陽イオンエレクトロスプレーイオン化法

L C 2 :

カラム : SB-C18 50 mm × 4.6 mm × 2.7 μm

温度 : 50

溶離液 : 5 : 95 ~ 95 : 5 v / v アセトニトリル / 水 + 0.05% TFA (3.00 分にわたって)

10

流速 : 1.5 mL / 分

試料注入 5 μL

検出器 : PDA (200 ~ 600 nm)

MS : 質量範囲 150 ~ 750 amu

陽イオンエレクトロスプレーイオン化法

L C 3 : カラム : SB-C18 50 mm × 4.6 mm × 2.7 μm

温度 : 50

溶離液 : 10 : 90 ~ 98 : 2 v / v アセトニトリル / 水 + 0.05% TFA (3.75 分かけて)

20

流速 : 1.0 mL / 分

試料注入 10 μL

検出 : PDA (200 ~ 600 nm)

MS : 質量範囲 150 ~ 750 amu

陽イオンエレクトロスプレーイオン化法

【0061】

(略称一覧)

A c O H = 酢酸

A l k = アルキル

30

A r = アリール

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

b s = シングレット (プロード)

C H₂ C l₂ = ジクロロメタン

d = ダブレット

d d = ダブレットオブダブレット

D B U = 1,8 - ジアザビシクロ - [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン

D C M = ジクロロメタン

D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

40

D M S O = ジメチルスルホキシド

E A = 酢酸エチル

E S I = エレクトロスプレーイオン化法

E t = エチル

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エチルアルコール

h = 時間

H O A c = 酢酸

L i O H = 水酸化リチウム

m = マルチプレット

50

M e = メチル
M e C N = アセトニトリル
M e O H = メチルアルコール
M e O H = メチルアルコール
M g S O 4 = 硫酸マグネシウム
m i n = 分
M S = 質量分析
N a C l = 塩化ナトリウム
N a O H = 水酸化ナトリウム
N a 2 S O 4 = 硫酸ナトリウム
N M R = 核磁気共鳴分光法
P E = 石油エーテル
P G = 保護基
P h = フェニル
r t = 室温
s = シングレット
t = トリプレット
T F A = トリフルオロ酢酸
T H F = テトラヒドロフラン
T s = p - トルエンスルホニル

【0062】
本発明の化合物は、以下に詳述する一般的な方法に従って調製できる。特定の実施形態では、本明細書に記載のチロシンキナーゼ阻害剤化合物を作製する方法が本明細書に提供される。特定の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、以下の合成スキームを使用して合成される。他の実施形態において、化合物は、適切な代替出発物質の使用によって、以下に記載されるものに類似する方法論を使用して合成される。全ての重要な中間体は、以下の方法に従って調製した。

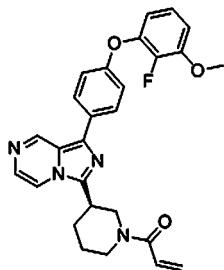
【寒施例】

[0 0 6 3]

[実施例1]

(R) - 1 - (3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 -イル) ピペリジン - 1 -イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (7)

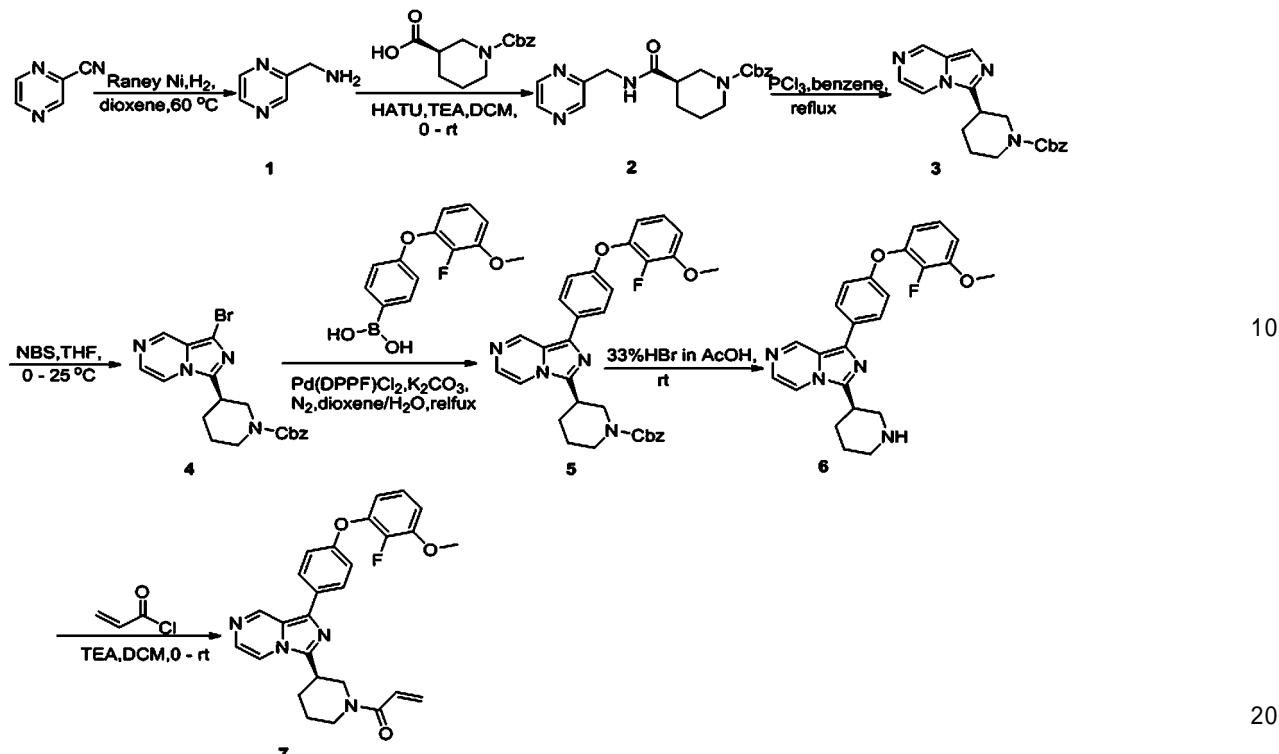
【化 1 4】



【 0 0 6 4 】

スキーム1

【化15】



【0065】

ステップ1：ピラジン-2-イルメタンアミン（1）

ピラジン-2-カルボニトリル（19 g、18.0 mmol）を1,4-ジオキサン（28.0 mL）に溶解し、次いでラネーニッケル（1.9 g）を添加した。反応混合物を水素雰囲気中、60°で48時間反応させた。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題の化合物（1）（19 g、98.9%）を得た。

【0066】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.71 (s, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.97 (br, 2H)

30

【0067】

ステップ2：(R)-ベンジル-3-((ピラジン-2-イルメチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート（2）

ジクロロメタン（33.4 mL）中のピラジン-2-イルメタンアミン（化合物1, 5.0 g、45.8 mmol）、(R)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸（12.6 g、48.18 mmol）およびHATU（20.8 g、54.96 mmol）の溶液に、TEA（25.4 mL、183.2 mmol）を加えた。反応混合物を0°で1時間、さらに室温で3時間攪拌した。続いて、0.1 M 塩酸、5% NaHCO₃水溶液、水、およびブライントで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（D/M = 100:1~25:1）による精製により、化合物2（14.5 g、89.5%）を得た。

40

【0068】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 4H)

50

【0069】

ステップ3：(R)-ベンジル-3-((イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（3）

(R)-ベンジル-3-((ピラジン-2-イルメチル)カルバモイル)ピペリジン-

50

1 - カルボキシレート（化合物 2 , 3 . 0 g、8 . 4 7 mmol）および POC₁₃ (4 . 2 mL) のベンゼン (15 mL) 中混合物を 2 時間還流した。水を添加することによって反応をクエンチし、混合物を飽和 NaHCO₃ により塩基性にした。それを DCM、20 mL × 3 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (D/M = 100 : 1 ~ 50 : 1) による精製により、化合物 3 (0 . 4 g、12 . 5 %) を得た。

【0070】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 5.14-5.08 (m, 2H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.05-2.86 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H)
LCMS:m/z = 337 [M+H]⁺

【0071】

ステップ 4 : (R) - ベンジル - 3 - (1 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4)

0 の THF (6 mL) 中の (R) - ベンジル - 3 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 3 , 0 . 35 g、1 . 04 mmol) の溶液に、NBS (0 . 18 g、1 . 04 mmol) を加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。水の添加により反応をクエンチし、混合物を飽和 NaHCO₃ により塩基性にした。混合物を DCM、20 mL × 3 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (D/M = 100 : 1 ~ 50 : 1) による精製により、化合物 4 (0 . 28 g、63 . 8 %) を得た。

【0072】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.76 (s, 1H), 7.66-7.49 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 6H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H)
LCMS:m/z = 416,417 [M+H]⁺

【0073】

ステップ 5 : (R) - ベンジル - 3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5)

(R) - ベンジル - 3 - (1 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 4 , 0 . 20 g、0 . 48 mmol)、(4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) ボロン酸 (0 . 16 g、0 . 62 mmol)、(Pd (dpdpf) C₁₂ (35 mg、0 . 048 mmol)) および K₂CO₃ (0 . 13 g、0 . 96 mmol) のジオキセン / H₂O (= 5 / 1、6 mL) 中の溶液を、窒素雰囲気下で 5 時間加熱還流した。水 (10 mL) を加え、混合物を EA (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (D/M = 50 : 1) による精製により、化合物 5 (0 . 21 g、80 . 7 %) を得た。

【0074】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 6H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H)

LCMS:m/z = 553.1 [M+H]⁺

【0075】

ステップ 6 : (R) - 1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) - 3 - (ピペリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン (6)

(R) - ベンジル - 3 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) - フ

10

20

30

40

50

エニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物5, 0.2g、0.36mmol)の33%HBr(ACOH中、5mL)中溶液を室温で3時間攪拌した。水を加え、混合物をEA(20mL)で抽出した。水相をNH₃・H₂Oを用いて中和し、次いで混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させて、化合物6(0.15g、99.3%)を得た。

LCMS:m/z = 419 [M+H]⁺

【0076】

ステップ7:(R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロピ-2-エン-1-オン(7)

塩化アクリロイル(3.5mg、0.036mmol)のDCM(1mL)溶液を、(R)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(化合物6, 15mg、0.036mmol)およびTEA(0.1mL)のDCM(5mL)中攪拌溶液に0で加え、反応混合物を1時間攪拌し、ブラインに注いだ。それをDCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。TLC(D/M=20:1)による精製により、化合物7(7mg、41.4%、2ステップ)を得た。

【0077】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8Hz, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.39-6.28 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 0.5H), 4.22-4.20 (m, 0.5 H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H)

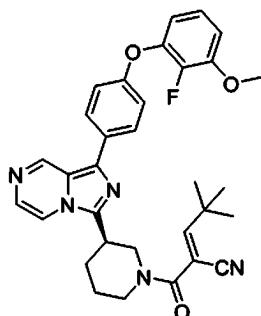
LCMS:m/z = 553.1 [M+H]⁺

【0078】

〔実施例2〕

(R,E)-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,4-ジメチルペンタ-2-エンニトリル(9)

【化16】



【0079】

スキーム2

10

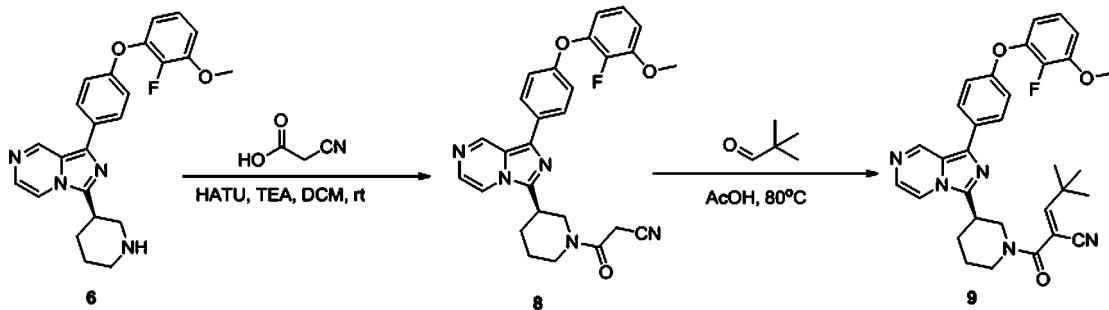
20

30

40

50

【化17】



10

【0080】

ステップ1：(R)-3-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(8)

(R)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(化合物6, 50mg, 0.11mmol)、2-シアノ酢酸(14.5mg, 0.17mmol)およびHATU(68mg, 0.17mmol)のジクロロメタン(4mL)溶液にTEA(44.4mg, 0.44mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。TLC(D/M=20:1)による精製により、化合物8(20mg, 37.7%)を得た。

LCMS:m/z = 486 [M+H]⁺

【0081】

ステップ2：(R,E)-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,4-ジメチルペンタ-2-エンニトリル(9)

酢酸(2mL)中の(R)-3-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(化合物6, 10mg, 0.02mmol)およびピバルアルデヒド(0.17mL)の水溶液を80°で6時間攪拌した。水を加え、混合物をEA(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。TLC(D/M=20:1)による精製により、化合物9(2.5mg, 22.7%)を得た。

LCMS:m/z = 554 [M+H]⁺

【0082】

〔実施例3〕

(R)-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソアセタミド(11)

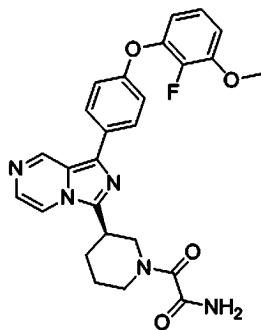
20

30

40

50

【化 1 8】

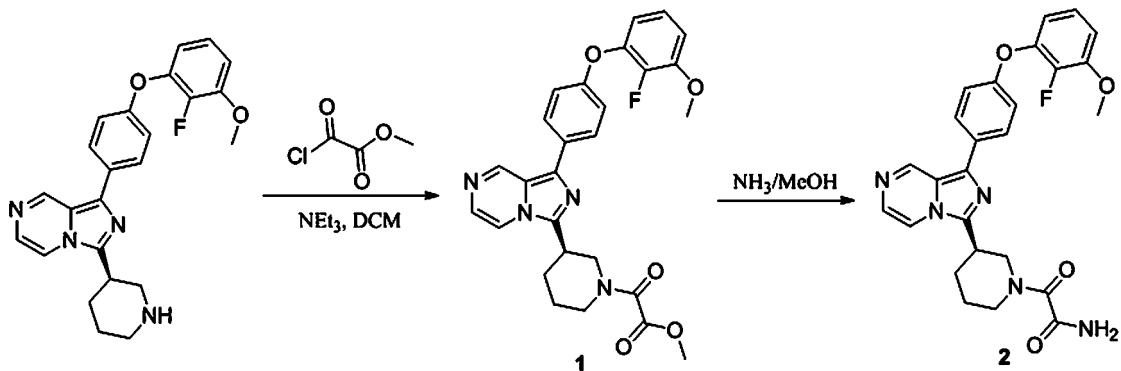


10

【 0 0 8 3 】

スキーム3

【化 1 9】



20

【 0 0 8 4 】

ステップ1：(R)-メチル-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソアセテート(1)

DCM(5.0mL)中の(S)-1-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-3-(ピペリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(粗生成物、0.12mmol、1.0当量)の溶液に、トリエチルアミン(24mg、0.024mmol)を加えた。次に、2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(18mg、0.12mmol、1.2当量)を氷水浴下で滴下し、混合物を1時間攪拌した。混合物をMeOHでクエンチし、混合物を蒸発乾固させて粗生成物を得た。

30

LCMS:m/z = 505 [M+H]⁺

【 0 0 8 5 】

ステップ2：(R)-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソアセタミド(2)

化合物 1 (10 mg、0.02 mmol) を NH₃ / MeOH (7 M、5.0 ml) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を prep-TLC で精製して、標記生成物 (8.3 mg、80%)を得た。

40

【 0 0 8 6 】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.08 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 4H), 6.74-6.60 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H)

LCMS:m/z = 490 [M+H]⁺

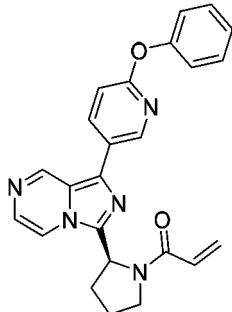
(0 0 8 7)

50

【実施例 4】

(S)-1-(2-(1-(6-フェノキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン(4)

【化20】

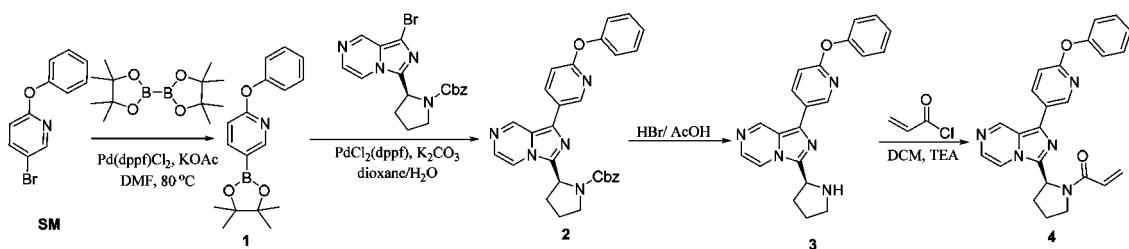


10

【0088】

スキーム4

【化21】



20

【0089】

ステップ1：2-フェノキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1)

D M F (20m l)中のSM(1.4g、5.6mmol)、4,4,4',4',5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.7g、6.7mmol)、PdC12(dppf)(245mg、0.3mmol)、および酢酸カリウム(1.6g、16.8mmol)の懸濁液を80で20時間攪拌した。次に混合物を室温に冷却し、水で希釈し、E Aで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(P E)によって精製して、所望の生成物(414mg、収率25%)を得た。

【0090】

ステップ2：(S)-ベンジル-2-(1-(5-フェノキシピリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2)

化合物1(111mg、0.38mmol)、(S)-ベンジル-2-(1-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.25mmol)、PdC12(dppf)(15mg)、および炭酸カリウム(69mg、0.50mmol)のD M F(10m l)溶液を80で21時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、E Aで抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(P E / E A = 10 : 1 ~ 6 : 1)によって精製して、所望の生成物(74mg、収率60%)を得た。

【0091】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)： 9.05 (d, J = 41.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.5

50

0.7-3.8 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.35-5.20 (s, 1H), 5.18-4.96 (m, 2H), 3.83-3.59 (m, 2H), 2.68-2.4 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H)

LCMS:m/z = 492 [M+H]⁺

【0092】

ステップ3：(S)-1-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-3-(ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(3)

D C M (2.0 mL) および 33% HBr / 酢酸 (2.0 mL) 中の化合物2 (6.8 mg、0.14 mmol、1.0 当量) の混合物を室温 (20) で 0.5 時間攪拌した。次に、それを水で希釈し、D C M で抽出した。水酸化アンモニウムで水相の pH を 8 に調整した。混合物を D C M で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒をロータリーエバボレーションによって除去して、粗生成物3 (3.6 mg)を得た。

LCMS:m/z = 358 [M+H]⁺

【0093】

ステップ4：(S)-1-(2-(1-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン(4)

D C M (2.0 mL) 中の化合物3 (1.8 mg、0.05 mmol) および T E A (0.05 mL) の溶液に、塩化アクリロイル (5.0 mg、0.05 mmol) を添加した。混合物を 10 で 10 分間攪拌し、次いで混合物溶液をメタノール (2.0 mL) でクエンチした。残渣を分取 T L C で精製して、化合物4 (8.3 mg、40%)を得た。

【0094】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.75 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H)

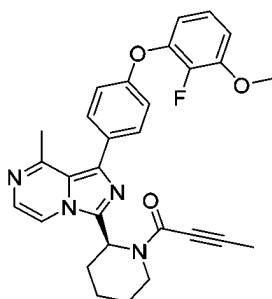
LCMS:m/z = 412 [M+H]⁺

【0095】

[実施例5]

(S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン(5)

【化22】



【0096】

スキーム5

10

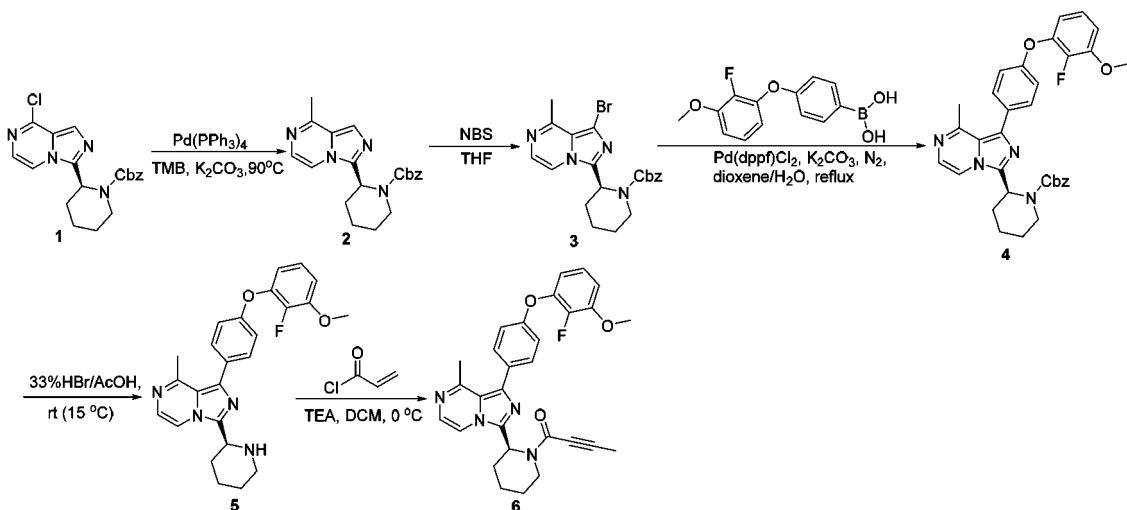
20

30

40

50

【化 2 3】



10

【0097】

ステップ1：ベンジル(S)-2-(8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2)

D M F (5 m l) 中の化合物1 (220 m g、0.59 m m o l、1.0当量)、T M B (148 m g、1.19 m m o l、2当量)、P d (P P h 3) 4 (68 m g、0.059 m m o l、0.1当量)、および炭酸カリウム (164 m g、1.19 m m o l、2.0当量) の混液を90°で一晩攪拌した。水を加え、混合物をE Aで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水Na₂SO₄水溶液で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(D C M / M e O H = 200 : 1 ~ 50 : 1)により精製して、所望の生成物2 (145 m g、収率 = 70%)を得た。

LCMS:m/z = 351 [M+H]⁺

【0098】

ステップ2：ベンジル(S)-2-(1-ブロモ-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3)

0のT H F (2.5 m L) 中の化合物3 (145 m g、0.41 m m o l、1.0当量) の溶液に、N B S (74 m g、0.41 m m o l、1当量) を添加した。混合物を25°で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、混合物をE Aで抽出し、合わせた有機層を重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒をロータリーエバボレーションによって除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(D C M / M e O H = 100 : 1 ~ 50 : 1)で精製して、化合物3 (110 m g、収率 63%)を得た。

【0099】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.84 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 12.7 Hz, 1H)

LCMS:m/z = 429 [M+H]⁺

【0100】

ステップ3：ベンジル(S)-2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4)

ジオキサン (10.0 m L) および水 (2.0 m L) 中の化合物3 (110 m g、0.26 m m o l、1.0当量)、(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)

20

30

40

50

ボロン酸（101mg、0.39mmol、1.5当量）、PdCl₂(dpdf)（19mg、0.026mmol、0.1当量）、および炭酸カリウム（72mg、0.52mmol、2.0当量）の混合物を一晩加熱還流した。混合物を室温に冷却した。水を加え、混合物をEAで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH = 100:1）により精製して、所望の生成物4（105mg、収率71.4%）を得た。

【0101】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.05 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.80 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.35 (m, 5H), 2.01 (d, J = 27.9 Hz, 5H), 1.79 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H)
LCMS:m/z = 567 [M+H]⁺

【0102】

ステップ4：(S)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチル-3-(ピペリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン（5）HBr / 酢酸（2.0mL）中の化合物4（105mg、0.19mmol、1.0当量）の溶液を室温（22）で2時間攪拌した。溶液を水で希釈し、2.0M水酸化ナトリウムでpHを7に調整した。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物5（82mg、収率100%）を得た。

LCMS:m/z = 433 [M+H]⁺

【0103】

ステップ5：(S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン（6）DCM（2.0mL）中の化合物5（25mg、0.06mmol、1.0当量）およびTEA（9mg、0.09mmol、1.5当量）の溶液に、ブタ-2-イン酸（5mg、0.06mmol、1.0当量）およびHATU（27mg、0.07mmol、1.2当量）を添加した。混合物を室温（25）で1時間攪拌し、次いで混合物溶液を水で希釈した。混合物をDCMで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、化合物6（5mg、収率16.7%）を得た。

【0104】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 7.49 (t, J = 22.0 Hz, 3H), 7.06 (t, J = 11.5 Hz, 4H), 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 30.6, 12.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 3H)

LCMS:m/z = 499 [M+H]⁺

【0105】

〔実施例6〕

(S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン（6）

10

20

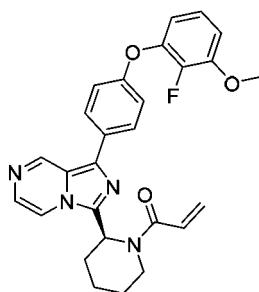
20

30

40

50

【化24】

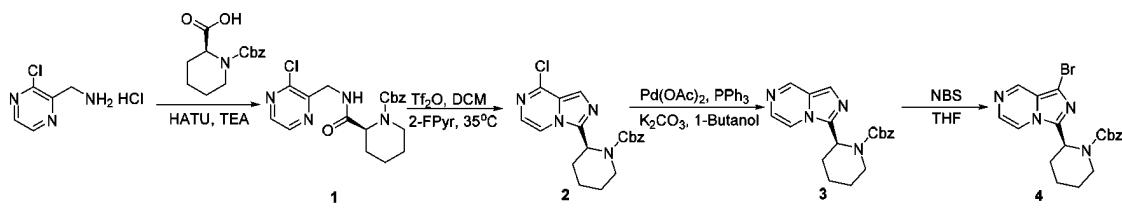


10

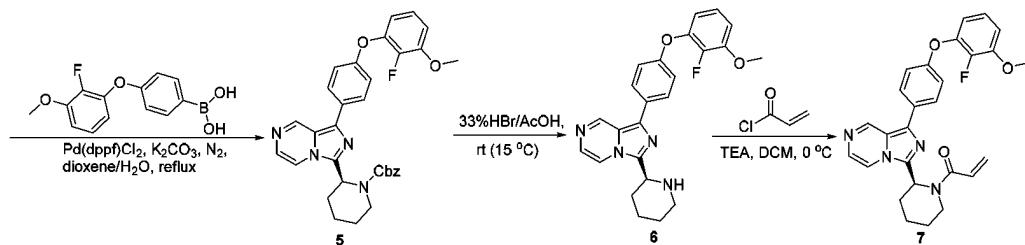
【0106】

スキーム6

【化25】



20



20

【0107】

ステップ1：(S)-ベンジル-2-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1)

D C M (50 mL) 中の (3-クロロピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (3.9 g、21.8 mmol、1当量) および (S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (5.73 g、21.8 mmol、1.0当量) の混合物に、T E A (12.1 mL、87.2 mmol、4.0当量) を加えた。反応混合物を0に冷却した。10分後、H A T U (9.94 g、26.2 mmol、1.2当量) を添加し、反応混合物を0で1時間、次いで室温で一晩攪拌した。続いて、0.1M H C 1 溶液、5% Na H C O 3、水およびブラインで洗浄した。それを無水Na 2 S O 4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 200 : 1 ~ 50 : 1) により精製して、所望の生成物1 (7.13 g、収率84.4%)を得た。

LCMS:m/z = 389 [M+H]⁺

【0108】

ステップ2：(S)-ベンジル-2-((8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2)

D C M (6 mL) 中の化合物1 (1.0 g、2.58 mmol、1.0当量) の溶液に、2-フルオロピリジン (276 mg、2.84 mmol、1.1当量) を添加し、続いてT f 2 O (874 mg、3.1 mmol) を滴下した。反応混合物を35で一晩攪拌した。反応混合物をH 2 Oに注ぎ、混合物をE Aで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液をNa 2 S O 4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 0 : 1 ~ 5 0 : 1) により精製して、所望の生成物 2 (5 5 6 m g 、 収率 5 9 %) を得た。

【 0 1 0 9 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 30.5, 13.2 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 23.4, 9.9 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.44 (m, 3H)

LCMS: m/z = 371 [M+H]⁺

【 0 1 1 0 】

ステップ 3 : (S) - ベンジル - 2 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3)

化合物 2 (1 2 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 トリフェニルホスフィン (1 8 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 P d (O A c)₂ (8 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 および炭酸カリウム (7 2 m g 、 0 . 5 2 m m o l 、 2 . 0 当量) の混液に、 n - ブチルアルコール (5 m l) を加えた。反応混合物を還流下で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。混合物を濾過し、濃縮した。水を加え、混合物を E A で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 0 : 1 ~ 5 0 : 1) により精製して、生成物 3 (8 7 m g 、 収率 = 7 5 %) を得た。

【 0 1 1 1 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 33.6, 13.3 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 1H)

LCMS: m/z = 337 [M+H]⁺

【 0 1 1 2 】

ステップ 4 : (S) - ベンジル - 2 - (1 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4)

T H F (1 . 5 m L) 中の化合物 3 (6 9 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、 N B S (3 6 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 当量) を 0 度で添加した。混合物を 2 5 度で 1 時間攪拌し、次いで混合物を水で希釈した。これを E A で抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。該溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 0 : 1 ~ 5 0 : 1) で精製して、化合物 4 (6 0 m g 、 収率 7 5 %) を得た。

【 0 1 1 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 18.9, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 41.3, 13.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 36.0, 13.0 Hz, 3H), 1.55 (dd, J = 25.9, 12.9 Hz, 1H). LCMS: m/z = 415

LCMS: m/z = 415 [M+H]⁺

【 0 1 1 4 】

ステップ 5 : (S) - ベンジル - 2 - (1 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5)

ジオキサン (5 . 0 m L) および水 (1 . 0 m L) 中の 4 (6 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 (4 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) フェニル) ボロン酸 (5 7 m g 、 0 . 2 2 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 P d C l₂ (d p p f) (1 1 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 および炭酸カリウム (4 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l 、 2 . 0 当量) の混合物を、還流下で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却した。水を加え、混合物を E A で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水 Na₂S

10

20

30

40

50

O₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 100 : 1)により精製して、所望の生成物5(66mg、収率82.5%)を得た。

【0115】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.17 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.37 (s, 5H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H)

LCMS: m/z = 553 [M+H]⁺

【0116】

ステップ6:(S)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-3-(ピペリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(6) 化合物5(66mg、0.12mmol、1.0当量)をHBr/酢酸(2.0mL)と混合し、混合物を室温(22)で2時間攪拌した。水を添加し、溶液のpHを2.0M水酸化ナトリウムで7に調整した。混合物をDCMで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物6(50mg、収率100%)を得た。

LCMS: m/z = 419 [M+H]⁺

【0117】

ステップ7:(S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロピ-2-エン-1-オン(7)

DCM(2.0mL)中の化合物6(25mg、0.06mmol、1.0当量)およびTEA(9mg、0.09mmol、1.5当量)の溶液に、塩化アクリロイル(6mg、0.6mmol、1当量)を添加した。混合物を15で20分間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、所望の生成物7(6mg、収率21.4%)を得た。

【0118】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.84 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.76 - 1.50 (m, 3H)

LCMS: m/z = 473 [M+H]⁺

【0119】

実施例7～123は、実施例1～6から上記の手順に従って調製した。

【0120】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 7 | | 441.16/ 441.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 8 | | 453.18/ 453.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 9 | | 441.18/ 441.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 10 | | 425.19/ 425.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 11 | | 429.16/ 429.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 12 | | 439.21/ 439.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2, 3-ジメチルフェノキシ)フェニ ル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン -3-イル)ピロリジン-1-イ ル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 13 | | 445.14/ 445.1 | (S)-1-(2-(1-(2-クロ ロ-4-フェノキシフェニル)イ ミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン |
| 14 | | 457.14/ 457.1 | (S)-1-(2-(1-(2-クロ ロ-4-フェノキシフェニル)イ ミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) ブタ-2-イン-1-オン |
| 15 | | 424.17/ 424.2 | (S)-1-(2-(1-(6-フェ ノキシピリジン-3-イル)イミ ダゾ[1, 5-a]ピラジン-3- -イル)ピロリジン-1-イル) ブタ-2-イン-1-オン |
| 16 | | 441.18/ 441.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3 -メトキシフェノキシ)フェニル) イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|--|
| 17 | | 475.13/ 475.1 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 18 | | 437.19/ 437.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 19 | | 453.18/ 453.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 20 | | 447.16/ 447.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 21 | | 467.20/ 467.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシ-2-メチルフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

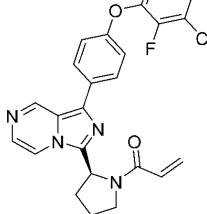
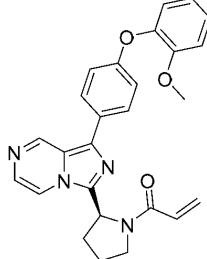
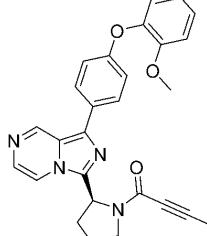
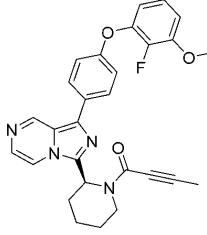
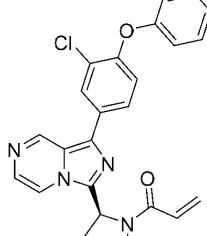
20

30

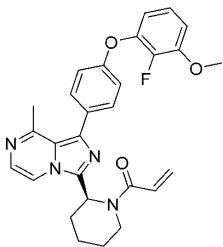
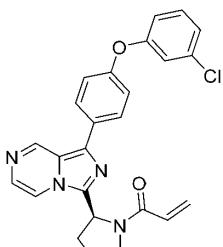
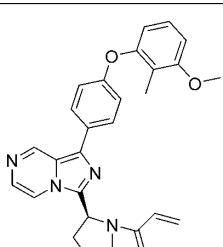
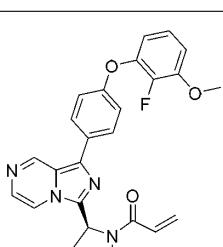
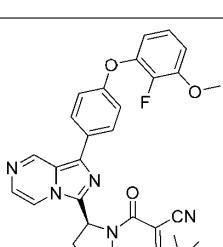
40

50

【表 1 - 4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|----|---|---|---|
| 22 |  | 463.13/ 463.1 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 10 |
| 23 |  | 441.18/ 441.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 24 |  | 453.18/ 453.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 25 |  | 485.19/ 485.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 26 |  | 445.14/ 445.1 | (S)-1-(2-(1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 40 |

【表 1 - 5】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|---|---|--|
| 27 |  | 487.21/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピベリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 28 |  | 445.14/ 445.1 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 29 |  | 455.20/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メキシ-2-メチルフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 30 |  | 459.18/ 459.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 31 |  | 540.23/ 540.2 | (S, E)-2-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4, 4-ジメチルペンタ-2-エンニトリル |

10

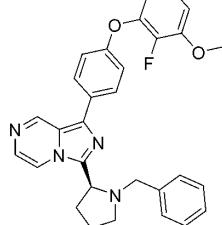
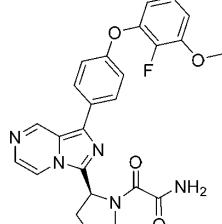
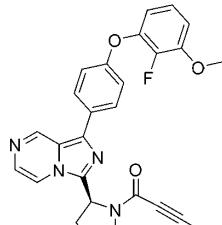
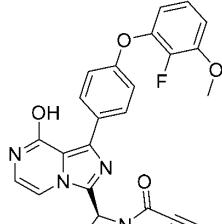
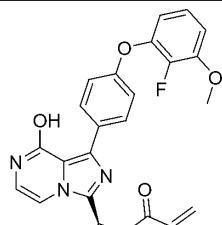
20

30

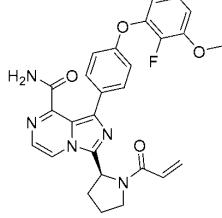
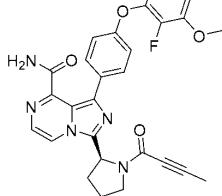
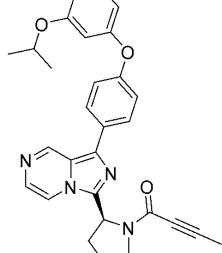
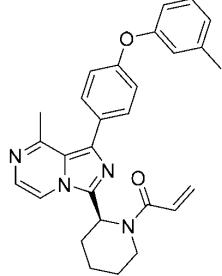
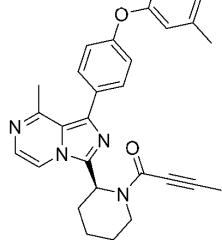
40

50

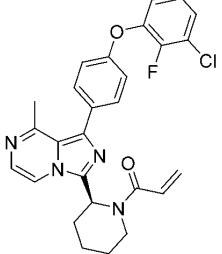
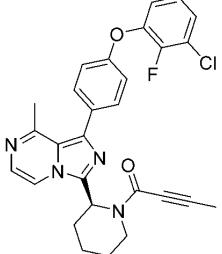
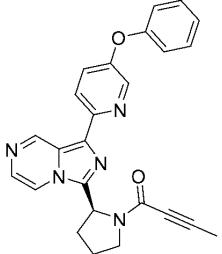
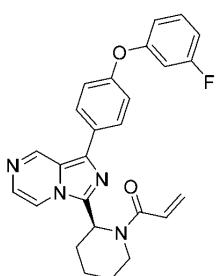
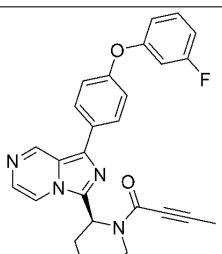
【表 1 - 6】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|---|---|--|
| 32 |  | 495.21/ 495.2 | (S)-3-(1-ベンジルピリ ジン-2-イル)-1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)イミダゾ[1, 5 -a]ピラジン 10 |
| 33 |  | 476.17/ 476.2 | (S)-2-(2-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)イミダゾ[1, 5 -a]ピラジン-3-イル)ピロリ ジン-1-イル)-2-オキソア セタミド |
| 34 |  | 471.18/ 471.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)イミダゾ[1, 5 -a]ピラジン-3-イル)ピロリ ジン-1-イル)ブタ-2-イン -1-オン 20 |
| 35 |  | 487.17/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)-8-ヒドロキ シイミダゾ[1, 5-a]ピラジン -3-イル)ピロリジン-1-イ ル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 36 |  | 475.17/ 475.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)-8-ヒドロキ シイミダゾ[1, 5-a]ピラジン -3-イル)ピロリジン-1-イ ル)プロプ-2-エン-1-オン 40 |

【表 1 - 7】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|----|---|---|--|
| 37 |  | 502.18/ 502.2 | (S)-3-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8-カルボキシアミド 10 |
| 38 |  | 514.18/ 514.2 | (S)-3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8-カルボキシアミド |
| 39 |  | 481.22/ 481.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-イソプロポキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 40 |  | 453.22/ 453.2 | (S)-1-(2-(8-メチル-1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 30 |
| 41 |  | 465.22/ 465.2 | (S)-1-(2-(8-メチル-1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 40 |

【表 1 - 8】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|---|---|---|
| 42 |  | 491.16/ 491.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 10 |
| 43 |  | 503.16/ 503.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 44 |  | 424.17/ 424.2 | (S)-1-(2-(1-(5-フェノキシピリジン-2-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 45 |  | 443.18/ 443.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 30 |
| 46 |  | 455.18/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 40 |

【表 1 - 9】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 47 | | 489.14/ 489.1 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 48 | | 469.22/ 469.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 49 | | 481.22/ 481.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 50 | | 439.21/ 439.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 51 | | 451.21/ 451.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(m-トリロキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 52 | | 467.20/ 467.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ビペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 53 | | 455.18/ 455.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ビペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 54 | | 457.14/ 457.1 | (S)-1-(2-(1-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 55 | | 457.20/ 457.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ビペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 40 |

【表 1 - 11】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 56 | | 469.20/ 469.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 57 | | 485.19/ 485.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 58 | | 455.20/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン |
| 59 | | 467.20/ 467.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 60 | | 487.19/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 61 | | 473.19/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 62 | | 473.19/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 63 | | 485.19/ 485.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 64 | | 487.21/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|--|
| 65 | | 499.21/ 499.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 66 | | 531.20/ 531.2 | メチル(S)-3-(1-アクリロイルピペリジン-2-イル)-1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-カルボキシレート |
| 67 | | 543.20/ 543.2 | メチル(S)-3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)-1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-カルボキシレート 20 |
| 68 | | 459.18/ 459.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン 30 |
| 69 | | 471.18/ 471.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 40 |

【表 1 - 1 4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 70 | | 487.21/ 487.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 71 | | 499.21/ 499.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 72 | | 473.19/ 473.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 73 | | 485.19/ 485.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 | |
|----|----|---|--|----|
| 74 | | 487.20/ 487.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン | 10 |
| 75 | | 499.20/ 499.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン | 20 |
| 76 | | 501.20/ 501.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン | 30 |
| 77 | | 413.20/ 413.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン | 40 |

【表 1 - 1 6】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 78 | | 487.20/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 79 | | 499.20/ 499.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 80 | | 501.20/ 501.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 81 | | 513.20/ 513.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|--|
| 82 | | 489.20/ 489.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 83 | | 473.20/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェニル)-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 84 | | 473.20/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェニル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 85 | | 489.19/ 489.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |

10

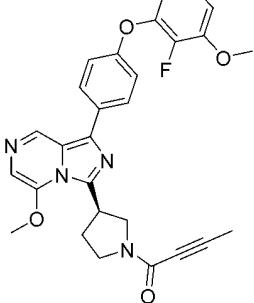
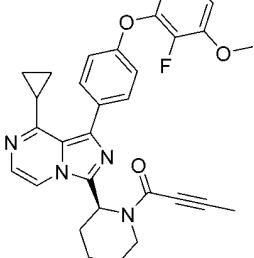
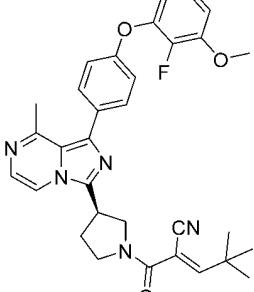
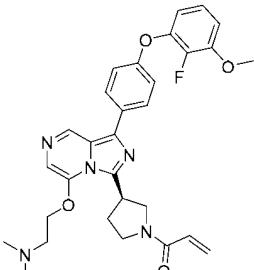
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|---|---|---|
| 86 |  | 501.19/ 501.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-メトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 87 |  | 425.22/ 425.2 | (S)-1-(2-(8-シクロプロピル-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 88 |  | 554.25/ 554.2 | (R, E)-2-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4, 4-ジメチルペント-2-エンニトリル 30 |
| 89 |  | 546.24/ 546.2 | (R)-1-(3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン 40 |

【表 1 - 1 9】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|----|----|---|---|
| 90 | | 558.24/ 558.2 | (R)-1-(3-(5-(2-(ジ メチルアミノ)エトキシ)-1- (4-(2-フルオロ-3-メトキ シフェノキシ)フェニル)イミダゾ [1, 5-a]ピラジン-3-イル) ピロリジン-1-イル)ブタ-2 -イン-1-オン |
| 91 | | 461.19/ 461.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)-8-メチルイ ミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) エタン-1-オン |
| 92 | | 485.19/ 485.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2 -フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)-8-メチルイ ミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) ブタ-2-イン-1-オン |
| 93 | | 515.20/ 515.2 | (R)-1-(3-(5-エトキシ -1-(4-(2-フルオロ-3 -メトキシフェノキシ)フェニル) イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3 -イル)ピロリジン-1-イル) ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 20】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|----|----|---|--|
| 94 | | 503.20/ 503.2 | (R)-1-(3-(5-エトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 95 | | 517.22/ 517.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-プロポキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 96 | | 529.22/ 529.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-プロポキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 97 | | 543.23/ 543.2 | (R)-1-(3-(5-ブトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 98 | | 545.21/ 545.2 | 1-((3R)-3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 99 | | 557.21/ 557.2 | 1-((3R)-3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 100 | | 529.22/ 529.2 | (R)-1-(3-(5-シクロブトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 101 | | 541.22/ 541.2 | (R)-1-(3-(5-シクロブトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 102 | | 567.27/ 567.2 | (R)-3-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-ブトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン |
| 103 | | 545.21/ 545.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-(2-メキシエトキシ)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 104 | | 533.21/ 533.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-5-(2-メキシエトキシ)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 105 | | 556.26/ 556.2 | (R, E)-4-(シクロプロロピル(メチル)アミノ)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 106 | | 487.21/ 487.2 | (R)-1-(3-(8-エチル- 1-(4-(2-フルオロ-3-メ トキシフェノキシ)フェニル)イミ ダゾ[1, 5-a]ピラジン-3- イル)ピロリジン-1-イル)ブ ロプ-2-エン-1-オン |
| 107 | | 499.21/ 499.2 | (R)-1-(3-(8-エチル- 1-(4-(2-フルオロ-3-メ トキシフェノキシ)フェニル)イミ ダゾ[1, 5-a]ピラジン-3- イル)ピロリジン-1-イル)ブ タ-2-イン-1-オン |
| 108 | | 514.18/ 514.2 | (R)-3-(1-(ブタ-2-イノ イル)ピロリジン-3-イル)- 1-(4-(2-フルオロ-3-メ トキシフェノキシ)フェニル)イミ ダゾ[1, 5-a]ピラジン-8- カルボキシアミド |
| 109 | | 501.22/ 501.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2- フルオロ-3-メトキシフェノ キシ)フェニル)-8-プロピル イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3- イル)ピロリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 110 | | 513.22/ 513.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 111 | | 501.22/ 501.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-イソプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 20 |
| 112 | | 513.22/ 513.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-イソプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 113 | | 475.17/ 475.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)-8-ヒドロキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 40 |

【表 1 - 2 5】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 114 | | 517.22/ 517.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-イソプロポキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 115 | | 429.22/ 429.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-5-イソプロポキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 116 | | 501.19/ 501.2 | (R)-1-(3-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 117 | | 415.20/ 415.2 | (R)-1-(3-(8-エトキシ-1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 118 | | 543.20/ 543.2 | (R)-[3-(1-(but-2-enyl)pyrrolidin-3-yl)-1-(4-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)oxy)-3-yl]acetylacetate 10 |
| 119 | | 501.19/ 501.2 | (R)-1-[3-(1-(4-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)oxy)-3-yl)-1-(hydroxyethyl)propyl]propan-1-one 20 |
| 120 | | 503.18/ 503.2 | (R)-1-[3-(1-(4-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)oxy)-3-yl)-1-(fluoromethyl)propyl]propan-1-one 30 |

【表 1 - 2 7】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 121 | | 541.18/ 541.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 10 |
| 122 | | 553.18/ 553.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 123 | | 501.19/ 501.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メキシフェノキシ)フェニル)-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |

【0121】

【実施例 124】

(S)-1-(2-(1-(4-(2,3-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(124)

【化26】



【0122】

スキーム 7

40

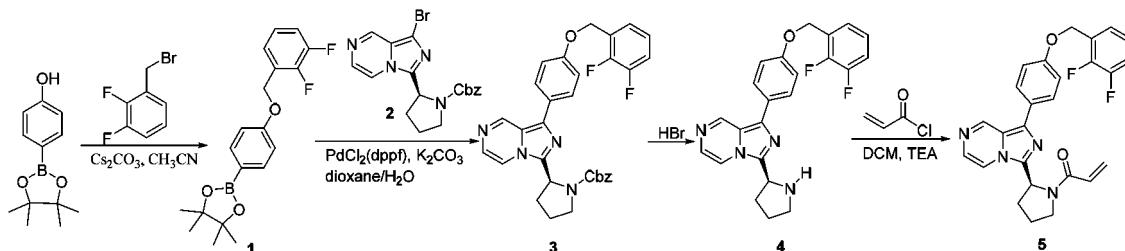
20

30

40

50

【化27】



10

【0123】

ステップ1：2 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1)
アセトニトリル (15 . 0 mL) 中の 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フエノール (440 mg 、 2 mmol 、 1 . 0 当量) 、 1 - (ブロモメチル) - 2 , 3 - ジフルオロベンゼン (414 mg 、 2 mmol 、 1 . 0 当量) および炭酸セシウム (975 mg 、 3 mmol 、 1 . 5 当量) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。溶液を濃縮し、水を加えた。混合物を EA で抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。該溶液を Na2SO4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 1 (835 mg) を得た。

20

【0124】

ステップ2：(S) - ベンジル - 2 - (1 - (4 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル) オキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3)

ジオキサン (5 . 0 mL) および水 (1 . 0 mL) 中の 1 (100 mg 、 0 . 25 mmol 、 1 . 0 当量) 、 2 (130 mg 、 0 . 375 mmol 、 1 . 5 当量) 、 PdCl2 (dppf) (18 mg 、 0 . 025 mmol 、 0 . 1 当量) 、 および炭酸カリウム (69 mg 、 0 . 5 mmol 、 2 . 0 当量) の混液を、還流下で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却した。水を加え、混合物を EA で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水 Na2SO4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 100 : 1) により精製して、所望の生成物 3 (100 mg 、 収率 74 . 1 %) を得た。

30

【0125】

¹H NMR (400 MHz, CDCl3): 9.08 (d, J = 33.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.60 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.10 (s, 6H), 6.89 (s, 1H), 5.45 - 4.71 (m, 6H), 3.92 - 3.51 (m, 2H), 2.78 - 2.22 (m, 3H), 2.11 (d, J = 36.8 Hz, 1H)

LCMS: m/z = 541 [M+H]⁺

【0126】

ステップ3：(S) - 1 - (4 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 3 - (ピロリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン (4)

40

DCM (2 . 0 mL) 中の化合物 3 (100 mg 、 0 . 19 mmol 、 1 . 0 当量) の溶液を 33 % HBr / 酢酸 (2 mL) と混合した。混合物を室温 (22) で 2 時間攪拌した。水を加え、混合物を DCM で抽出した。2 . 0 M 水酸化ナトリウムで水相の pH を 8 に調整した。混合物を DCM で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を Na2SO4 で乾燥し、濾過し、濃縮して化合物 4 (58 mg 、 収率 75 . 2 %) を得た。

LCMS: m/z = 407 [M+H]⁺

【0127】

ステップ4：(S) - 1 - (2 - (1 - (4 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル) オキシ) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロ

50

プ - 2 - エン - 1 - オン (5)

D C M (2 . 0 m L) 中の 4 (2 9 m g、 0 . 0 7 m m o l、 1 . 0 当量) および T E A (1 4 m g、 0 . 1 4 m m o l、 2 . 0 当量) の溶液に、 塩化アクリロイル (6 . 3 m g、 0 . 0 7 m m o l、 1 . 0 当量) を添加した。 混合物を 1 5 ℃ で 2 0 分間攪拌した。 混合物を水で希釈し、 D C M で抽出した。 有機層を水およびブライインで洗浄した。 それを N a 2 S O 4 で乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。 残渣を分取 T L C で精製して、 化合物 5 (2 3 . 0 m g、 収率 7 1 . 9 %) を得た。

【 0 1 2 8 】

¹H NMR (400 MHz, C D C l 3): 9.11 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.00 (m, 4 H), 6.45 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1 H), 6.39 - 6.24 (m, 1 H), 5.68 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 5.61 - 5.43 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.90 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 17.0, 7.9 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 19.4, 8.0 Hz, 1 H), 2.56 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.31 (td, J = 16.2, 8.1 Hz, 1 H), 2.26 - 2.08 (m, 1 H)

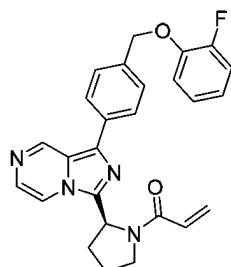
LCMS: m/z = 461 [M+H]⁺

【 0 1 2 9 】

[実施例 1 2 5]

(S) - 1 - (2 - (1 - ((2 - フルオロフェノキシ) メチル) フェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロピ - 2 - エン - 1 - オン (1 2 5)

【 化 2 8 】



10

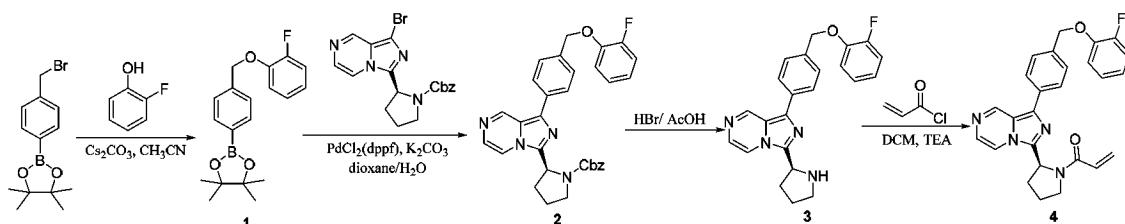
20

30

【 0 1 3 0 】

スキーム 8

【 化 2 9 】



40

【 0 1 3 1 】

ステップ 1 : 2 - ((2 - フルオロフェノキシ) メチル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1)

アセトニトリル (2 0 m L) 中の 2 - (4 - (ブロモメチル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 . 0 g、 3 . 3 7 m m o l、 1 . 0 当量) 、 2 - フルオロフェノール (4 1 5 m g、 3 . 7 0 m m o l、 1 . 1 当量) および炭酸セシウム (1 . 4 3 g、 4 . 3 8 m m o l、 1 . 3 当量) の懸濁液を室温で 5 時間攪拌した。 混合物を水 (5 0 m L) と混合し、 E A で抽出し、 合わせた有機層を重炭酸ナトリウム、 水、 およびブライインで洗浄した。 該溶液を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、 濾過し、 濃縮して粗生成物 1 (1 . 3 g) を得、 これをさらに精製することなく次ステップに

50

使用した。

【0132】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 1.34 (s, 12H)

【0133】

ステップ2：(S)-ベンジル2-(1-(4-((2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2)

化合物1 (148 mg、0.45 mmol、1.5当量)、(S)-ベンジル-2-(1-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(120 mg、0.30 mmol、1.0当量)、PdCl₂(dpbf) (22 mg)、および炭酸カリウム (83 mg、0.60 mmol、2.0当量)のジオキサン(10 mL)および水(2.0 mL)中混合物を還流下で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。水を加え、混合物をEAで抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 2 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して、所望の生成物2 (110 mg、収率72%)を得た。

10

【0134】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.18-9.09 (m, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 7.91 (s, 2H), 7.66-7.46 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.25-7.02 (m, 4H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.33-5.21 (m, 3H), 5.20-4.81 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 2.54-2.35 (m, 3H), 2.08-2.07 (m, 1H)

20

LCMS: m/z = 509 [M+H]⁺

【0135】

ステップ3：(S)-1-(4-((2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)-3-(ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(3)

DCM (2.0 mL)中の化合物2 (107 mg、0.20 mmol、1.0当量)の溶液を、33%HBr / 酢酸 (2.0 mL)と混合した。混合物を室温(22)で1時間攪拌した。水を加え、混合物をDCMで抽出した。水酸化アンモニウムで水相のpHを8に調整した。混合物をDCMで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。水溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して化合物3 (65 mg)を得、これをさらに精製することなく次回に使用した。

30

LCMS:m/z = 375 [M+H]⁺

【0136】

ステップ4：(S)-1-(2-(1-(4-((2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(4)

DCM (5.0 mL)中の化合物3 (32 mg、0.084 mmol、1.0当量)およびTEA (0.02 mL)の溶液に、塩化アクリロイル (7.6 mg、0.084 mmol、1.0当量)を添加した。混合物を15で30分間攪拌した。混合物をメタノール(2.0 mL)でクエンチし、溶媒を真空中で除去した。残渣を分取TLCで精製して、化合物4 (10.4 mg、収率28%)を得た。

40

【0137】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.17 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.90-6.62 (m, 1H), 6.48-6.42 (m, 1H), 6.33-6.29 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H)

LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺

【0138】

50

実施例 126～163 は、実施例 124 および 125 について上記した手順に従って調製した

【0139】

【表 2 - 1】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 126 | | 443.18/ 443.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((4-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 127 | | 473.17/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 128 | | 455.18/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((4-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 129 | | 461.17/ 461.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |
| 130 | | 473.17/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((4-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 131 | | 461.17/ 461.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ビロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 132 | | 473.17/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 133 | | 461.17/ 461.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 134 | | 473.17/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 135 | | 443.18/ 443.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 136 | | 461.17/ 461.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |

10

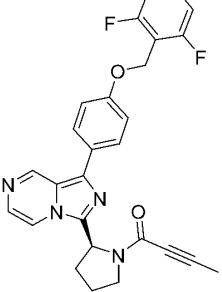
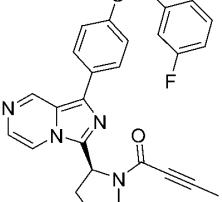
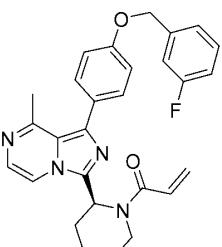
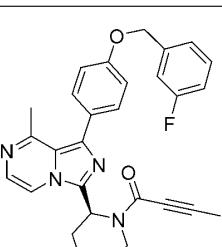
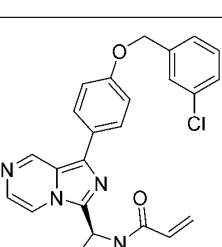
20

30

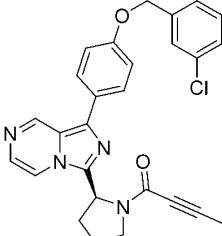
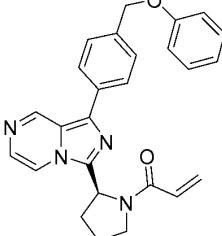
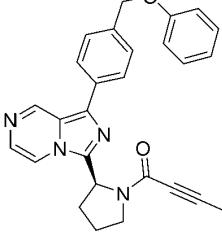
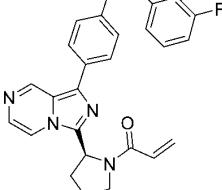
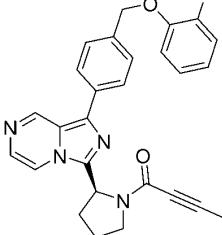
40

50

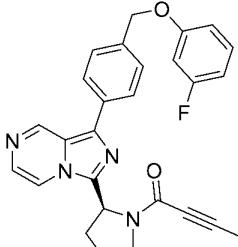
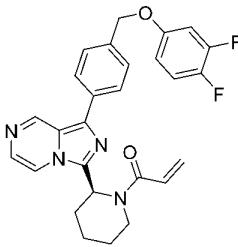
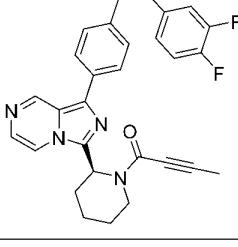
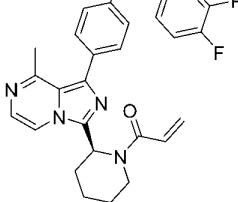
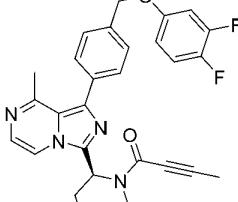
【表 2 - 3】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 137 |  | 473.17/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 138 |  | 455.18/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 139 |  | 471.21/ 471.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン |
| 140 |  | 483.21/ 483.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 141 |  | 459.15/ 459.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-クロロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン 40 |

【表 2 - 4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|--|
| 142 |  | 471.15/ 471.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-クロロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 143 |  | 425.19/ 425.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(フェノキシメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 144 |  | 437.19/ 437.2 | (S)-1-(2-(1-(4-(フェノキシメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 145 |  | 443.18/ 443.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 30 |
| 146 |  | 455.18/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 40 |

【表 2 - 5】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 147 |  | 455.18/ 455.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 148 |  | 475.19/ 475.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 149 |  | 487.19/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 150 |  | 489.20/ 489.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 151 |  | 501.20/ 501.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |

10

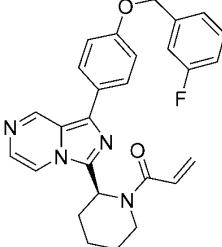
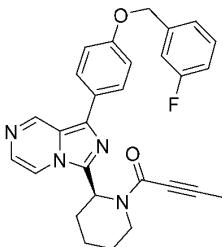
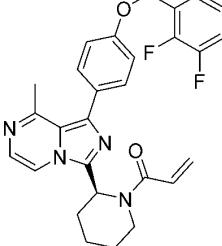
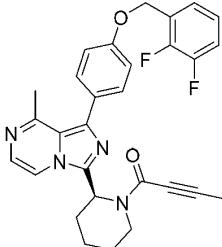
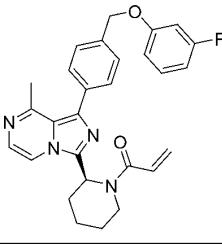
20

30

40

50

【表 2 - 6】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 152 |  | 457.20/ 457.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 153 |  | 469.20/ 469.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 154 |  | 489.20/ 489.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2, 3-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 155 |  | 501.20/ 501.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2, 3-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン |
| 156 |  | 471.21/ 471.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |

10

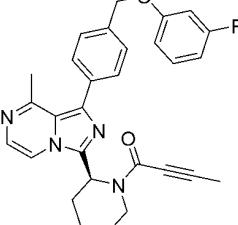
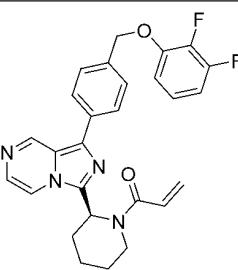
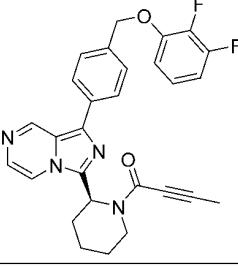
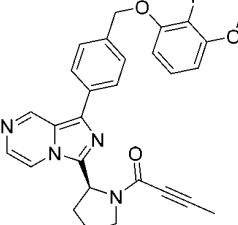
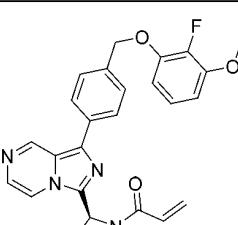
20

30

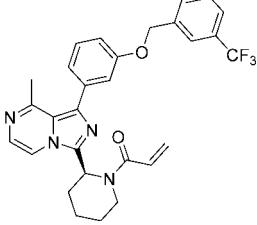
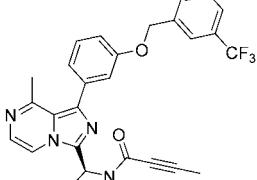
40

50

【表 2 - 7】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 157 |  | 483.21/ 483.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((3-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 10 |
| 158 |  | 475.19/ 475.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2, 3-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン |
| 159 |  | 487.19/ 487.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2, 3-ジフルオロフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 20 |
| 160 |  | 485.19/ 485.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン 30 |
| 161 |  | 473.19/ 473.2 | (S)-1-(2-(1-(4-((2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 40 |

【表 2 - 8】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 162 |  | 521.21/ 521.2 | (S)-1-(2-(8-methyl-1-(3-((3-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)propyl)imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)propane-2-one |
| 163 |  | 533.21/ 533.2 | (S)-1-(2-(8-methyl-1-(3-((3-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)butyl)imidazol-1-yl)but-1-en-1-yl)propane-2-one |

10

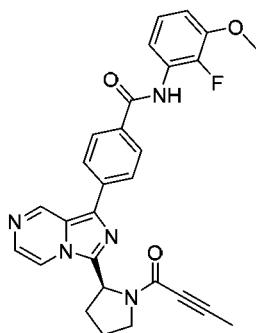
20

【0140】

〔実施例164〕

(S)-4-(3-(1-(but-2-enyl)propanoyl)imidazol-1-yl)-2-(4-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)phenyl)amino]benzamido (164)

【化30】



30

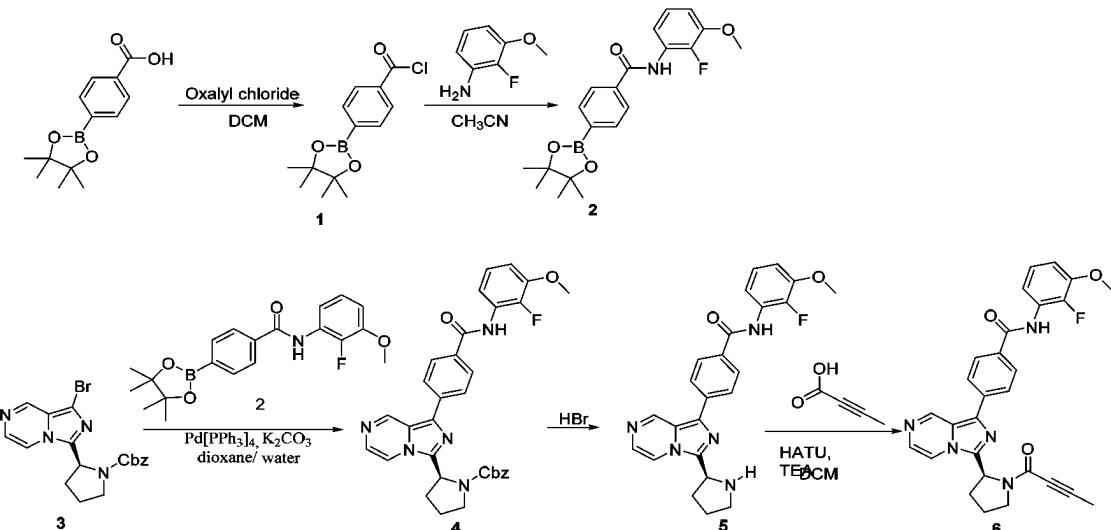
【0141】

スキーム9

40

50

【化31】



【0142】

ステップ1：4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイルクロライド(1)

D C M (2 0 m L) 中の 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 (1 . 0 g 、 4 . 0 3 m m o l 、 1 . 0 当量) および 2 滴の D M F の溶液に、 塩化オキサリル (1 . 0 m L 、 1 0 . 0 8 m m o l 、 2 . 5 当量) を 4 0 分間ゆっくり加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶液を濃縮して所望の生成物 1 (1 . 2 g) を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0143】

ステップ2：N-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンズアミド(2)

化合物1 (6 9 7 m g 、 2 . 6 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の C H 3 C N (1 0 . 0 m L) 溶液に、 2 - フルオロ - 3 - メトキシアニリン (4 0 6 m g 、 2 . 8 8 m m o l 、 1 . 1 当量) の C H 3 C N (1 0 . 0 m L) 溶液を加えた。混合物を室温で 1 4 時間攪拌した。反応混合物の体積を 1 / 3 に減らし、 3 % クエン酸溶液 (5 0 m L) を加えた。混合物を D C M で抽出し、有機層を 3 % クエン酸溶液およびブラインで洗浄した。該溶液を N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物として所望の生成物 2 を得 (0 . 9 3 g 、 収率 6 1 . 8 %) 、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0144】

ステップ3：(S)-ベンジル-2-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)カルバモイル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(4)

ジオキサン (7 . 0 m L) および水 (1 . 0 m L) 中の化合物2 (3 5 2 m g 、 0 . 9 5 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 化合物3 (1 9 0 m g 、 0 . 4 7 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 P d [P P h 3] 4 (4 0 m g) 、 および炭酸セシウム (3 6 1 m g 、 0 . 9 5 m m o l 、 2 . 0 当量) の混液を、還流下で 5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水を加えた。それを E A で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 0 : 1) により精製して、所望の生成物 4 (3 4 0 m g) を得た。

LCMS:m/z = 566 [M+H]⁺

【0145】

ステップ4：(S)-N-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-(3-(ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ベンズアミド(5)

10

20

30

40

50

化合物4(340mg)のDCM(10.0mL)溶液を33%HBr/酢酸(2.0mL)と混合し、混合物を室温(20℃)で2時間攪拌した。水を加え、混合物をDCMで抽出した。2.0M水酸化ナトリウムで水相のpHを8に調整した。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を水およびブライൻで洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、所望の生成物5(140mg、収率68.4%)を得た。

【0146】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.27(s, 1H), 8.16-8.02(m, 7H), 7.57(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.80-6.76(m, 1H), 4.69-4.65(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.24-3.22(m, 1H), 3.10-3.07(m, 1H), 2.32-2.27(m, 2H), 2.04-1.96(m, 2H)
LCMS: m/z = 432 [M+H]⁺

10

【0147】

ステップ5:(S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド(6)

DCM(4.0mL)中の化合物5(20mg、0.046mmol、1.0当量)およびTEA(14mg、0.139mmol、3.0当量)の溶液に、ブタ-2-イン酸(3.9mg、0.046mmol、1.0当量)およびHATU(17.6mg、0.046mmol、1.0当量)を添加した。混合物を15℃で40分間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を水およびブライൻで洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLCで精製して、所望の生成物6(11mg、収率47.7%)を得た。

20

【0148】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.23(s, 1H), 8.37(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.10-7.99(m, 5H), 7.61(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 6.80-6.76(m, 1H), 5.51-5.49(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90-3.86(m, 2H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.39-2.34(m, 1H), 2.17-2.14(m, 1H), 1.98(s, 2.5H), 1.64(s, 0.5H)
LCMS: m/z = 498 [M+H]⁺

【0149】

実施例165～212は、実施例164について記載した手順に従って調製した。

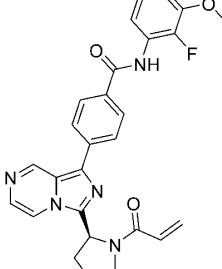
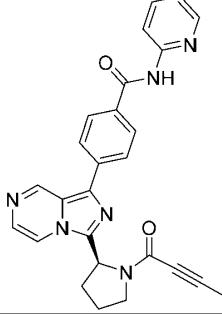
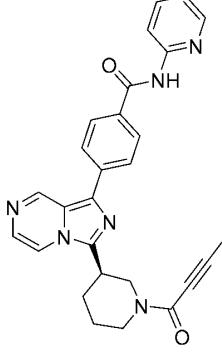
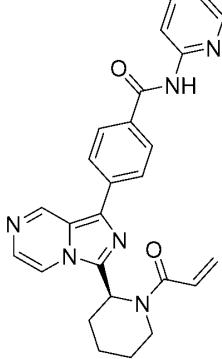
【0150】

30

40

50

【表 3 - 1】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 165 |  | 486.19/ 486.2 | (S)-4-(3-(1-Acryloylpyridin-2-yl)imida-zo)[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(2-fluorophenoxy)benzamido |
| 166 |  | 451.18/ 451.2 | (S)-4-(3-(1-(But-2-enyl)pyridin-2-yl)imida-zo)[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(2-fluorophenoxy)benzamido |
| 167 |  | 465.20/ 465.2 | (R)-4-(3-(1-(But-2-enyl)pyridin-3-yl)imida-zo)[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(2-fluorophenoxy)benzamido |
| 168 |  | 453.20/ 453.2 | (S)-4-(3-(1-Acryloylpyridin-2-yl)imida-zo)[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(2-fluorophenoxy)benzamido |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 169 | | 465.20/ 465.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 170 | | 467.21/ 467.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピペリジン-2-イル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 171 | | 479.21/ 479.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 172 | | 453.20/ 453.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

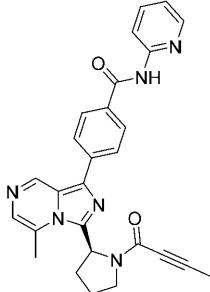
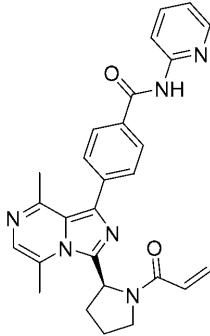
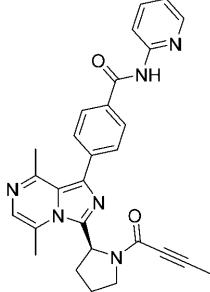
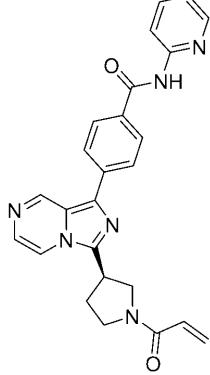
20

30

40

50

【表 3 - 3】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|---|---|--|
| 173 |  | 465.20/ 465.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 10 |
| 174 |  | 467.21/ 467.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 20 |
| 175 |  | 479.21/ 479.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 30 |
| 176 |  | 439.18/ 439.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 40 |

【表 3 - 4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 177 | | 451.18/ 451.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2 -イノイル)ピロリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン -1-イル)-N-(ピリジン- 2-イル)ベンズアミド |
| 178 | | 467.21/ 467.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイ ルピペリジン-3-イル)-5- メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラ ジン-1-イル)-N-(ピリジ ン-2-イル)ベンズアミド |
| 179 | | 479.21/ 479.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2 -イノイル)ピペリジン-3-イ ル)-5-メチルイミダゾ[1, 5 -a]ピラジン-1-イル)-N -(ピリジン-2-イル)ベンズ アミド |

10

20

30

40

50

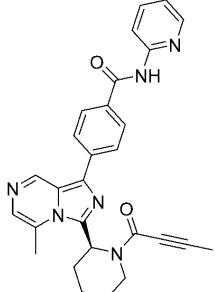
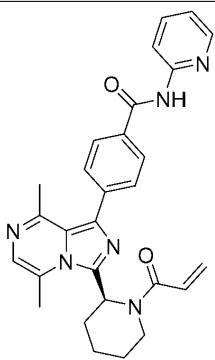
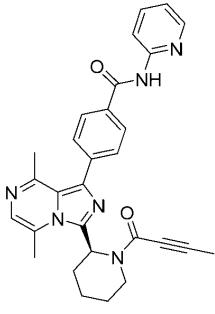
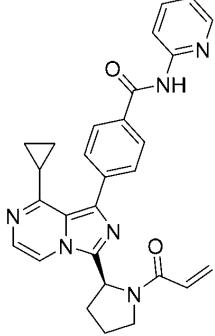
【表 3 - 5】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 180 | | 453.20/ 453.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイ ルピロリジン-3-イル)-5- メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラ ジン-1-イル)-N-(ピリジ ン-2-イル)ベンズアミド 10 |
| 181 | | 465.20/ 465.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2 -エノイル)ピロリジン-3-イ ル)-5-メチルイミダゾ[1, 5 -a]ピラジン-1-イル)-N -(ピリジン-2-イル)ベンズ アミド 20 |
| 182 | | 467.20/ 467.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイ ルピロリジン-3-イル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5- a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズア ミド 30 40 |

【表 3 - 6】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 183 | | 479.20/ 479.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 10 |
| 184 | | 481.20/ 481.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 20 |
| 185 | | 493.20/ 493.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-3-イル)-5,8-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 30 |
| 186 | | 467.20/ 467.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピペリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド 40 |

【表 3 - 7】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|--|
| 187 |  | 479.20/ 479.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 188 |  | 481.20/ 481.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピペリジン-2-イル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 189 |  | 493.20/ 493.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)-5, 8-ジメチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 190 |  | 479.21/ 479.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-8-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 191 | | 493.23/ 493.2 | (S)-4-(3-(1-Acryloylpyridin-2-yl)-8-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 192 | | 505.23/ 505.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピペリジン-2-イル)-8-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 193 | | 495.21/ 495.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 194 | | 483.21/ 483.2 | (R)-4-(3-(1-Acryloylpyridin-3-yl)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

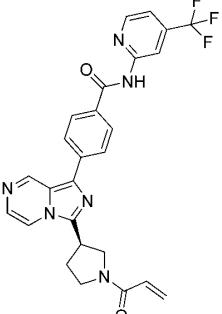
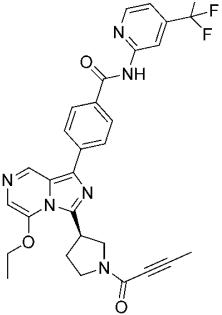
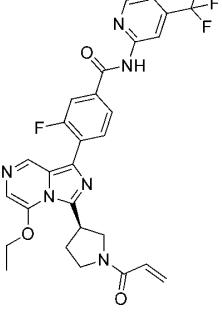
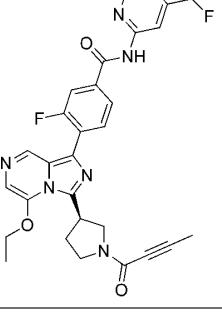
20

30

40

50

【表 3 - 9】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|---|
| 195 |  | 507.17/ 507.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 196 |  | 563.19/ 563.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 197 |  | 569.18/ 569.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイル)ピロリジン-3-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-3-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 198 |  | 581.18/ 581.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-3-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

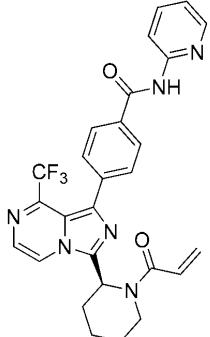
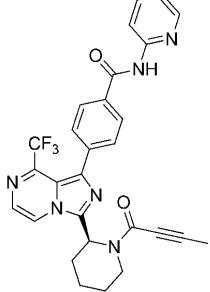
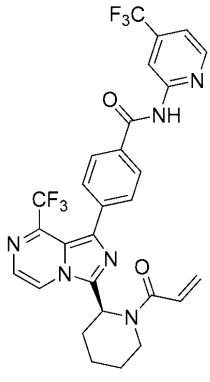
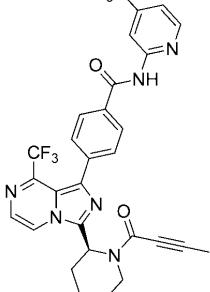
20

30

40

50

【表 3 - 10】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|---|---|--|
| 199 |  | 521.18/ 521.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルペリジン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 200 |  | 533.18/ 533.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ペリジン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 201 |  | 589.17/ 589.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルペリジン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 202 |  | 601.17/ 601.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ペリジン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

20

30

40

【表 3 - 11】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|--|
| 203 | | 563.19/ 563.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 204 | | 551.19/ 551.2 | (S)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-5-エトキシイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 205 | | 509.22/ 509.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-5-エトキシ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 206 | | 497.22/ 497.2 | (R)-4-(3-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-5-エトキシ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 207 | | 481.19/ 481.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 208 | | 567.17/ 567.2 | (S)-4-(3-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-3-(フルオロロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 209 | | 523.18/ 523.2 | (S)-4-(8-(フルオロメチル)-3-(1-(プロプ-1-イソ-1-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |
| 210 | | 521.18/ 521.2 | (S)-4-(8-(ヒドロキシメチル)-3-(1-(プロプ-1-イソ-1-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド |

【表 3 - 13】

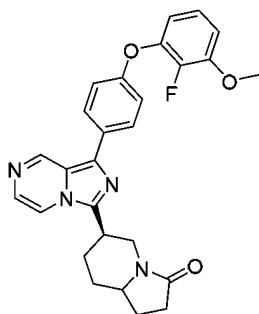
| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 211 | | 519.17/ 519.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2 -イノイル)ピロリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン -1-イル)-N-(4-(トリフ ルオロメチル)ピリジン-2-イ ル)ベンズアミド |
| 212 | | 537.16/ 537.2 | (R)-4-(3-(1-(ブタ-2 -イノイル)ピロリジン-3-イ ル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン -1-イル)-3-(フルオロロメチル)ピ リジン-2-イル)ベンズアミド |

【0151】

〔実施例 213〕

(6R)-6-(1-(4-(2-(フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イ
ミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)ヘキサヒドロインドリジン-3(2H)-オ
ン(213)

【化32】



【0152】

スキーム 10

10

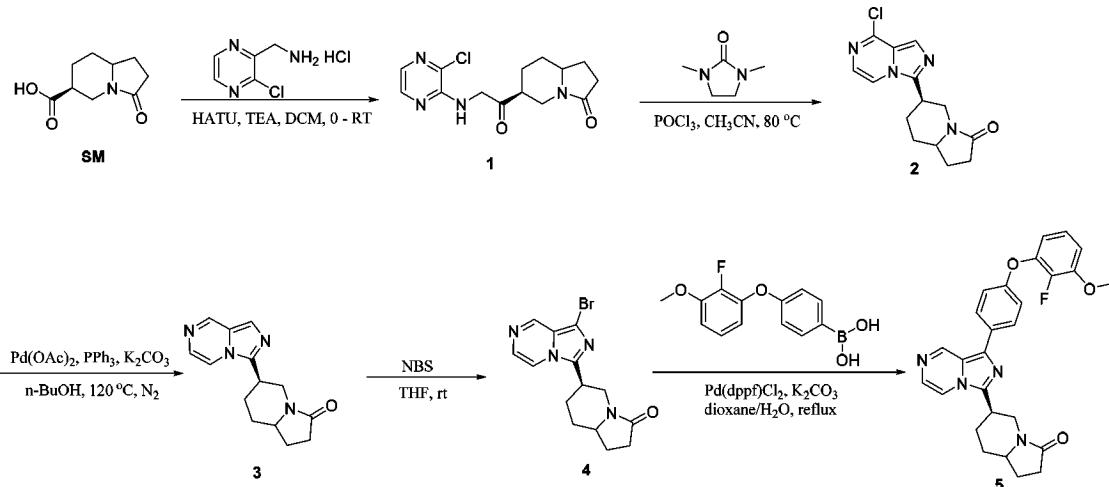
20

30

40

50

【化33】



10

【0153】

ステップ1：6 - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) グリシル) ヘキサヒドロインドリン - 3 (2 H) - オン (1)

D C M (3 0 m L) 中の S M (1 . 4 g、粗生成物、7 . 8 m m o l) 、 (3 - クロロピラジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩 (1 . 4 g、7 . 8 m m o l) 、 H A T U (2 . 7 m g、7 . 8 m m o l) および T E A (3 . 2 m g、3 1 . 2 m m o l) の混合物を 25 で一晩攪拌した。H 2 O (6 0 m L) でクエンチし、D C M (2 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を p r e p - T L C で精製して化合物 1 (1 . 3 g、5 0 %) を得た。

LCMS:m/z = 309 [M+H]⁺

【0154】

ステップ2：6 - (8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ヘキサヒドロインドリン - 3 (2 H) - オン (2)

化合物 1 (7 0 0 m g、2 . 3 m m o l) のアセトニトリル (1 5 m L) および 1 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (7 7 7 m g、6 . 8 m m o l) 溶液に、0 で、P O C l 3 (1 . 4 g、9 . 1 m m o l) を滴下したが、温度は約 1 5 のままであった。次に、反応混合物を 8 0 で一晩還流した。溶媒を除去し、水 (1 5 0 m L) を加えた。水層の pH を 8 ~ 9 に調整し、混合物を酢酸エチル (4 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインド洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去した。残渣を分取 T L C を用いて精製し、化合物 2 (1 3 0 m g、2 0 %) を得た。

LCMS:m/z = 291 [M+H]⁺

【0155】

ステップ3：6 - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 3 - イル) ヘキサヒドロインドリン - 3 (2 H) - オン (3)

化合物 1 (9 3 m g、0 . 3 2 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (1 3 m g、0 . 0 5 m m o l) 、P d (O A c) 2 (7 m g、0 . 0 3 m m o l) および炭酸カリウム (8 8 m g、0 . 6 4 m m o l) の n - ブタノール (5 . 0 m l) 溶液を、N 2 霧囲気下、1 3 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を p r e p - T L C で精製して化合物 3 (5 0 m g、6 1 %) を得た。

【0156】

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l 3) : 8 . 9 4 (s, 1 H), 7 . 7 6 (d, J = 4 . 0 H z, 2 H), 7 . 5 4 (d, J = 3 . 6 H z, 1 H), 4 . 3 8 (d, J = 1 2 . 0 H z, 1 H), 3 . 6 7 - 3 . 5 9 (m, 1 H), 3 . 1 4 - 2 . 9 6 (m, 2 H), 2 . 4 7 (t, J = 7 . 6 H z, 2 H), 2 . 3 5 - 2 . 2 7 (m, 1 H), 2 . 2 3 - 2 . 1 5 (m, 2 H), 2 . 1 4 - 2 . 0 7 (m, 2 H), 1 . 7 7 - 1 . 6 4 (m, 1 H), 1 . 5 0 - 1 . 3 5 (m, 1 H), 1 . 2 9 - 1 . 2 1 (m, 1 H)

LCMS: m/z = 257 [M+H]⁺

20

30

40

50

【0157】

ステップ4：6-(8-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ヘキサヒドロインドリジン-3(2H)-オン(4)

THF(10.0mL)中の化合物3(45mg、0.176mmol)の溶液に、NBS(31mg、0.176mmol)を添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をprep-TLCで精製して化合物4(46mg、78%)を得た。

【0158】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.87(s, 1H), 7.69(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.60(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.46-4.29(m, 1H), 3.65-3.52(m, 1H), 3.08-2.93(m, 2H), 2.47(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.36-2.27(m, 1H), 2.20-2.13(m, 2H), 2.12-2.06(s, 1H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.52-1.33(m, 1H)

LCMS: m/z = 334/336 [M+H]⁺

【0159】

ステップ5：6-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ヘキサヒドロインドリジン-3(2H)-オン(5)

ジオキサン(5.0mL)および水(1.0mL)中の4(40mg、0.12mmol)、(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)ボロン酸(63mg、0.24mmol)、PdCl₂(dppf)(9mg)、および炭酸カリウム(33mg、0.012mmol)の混合物を、還流下で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をprep-TLCで精製して化合物5(29mg、51%)を得た。

【0160】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.16(s, 1H), 7.84(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.68(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.12(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.03(t, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 6.84-6.76(m, 1H), 6.73-6.67(m, 1H), 4.49-4.38(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.61-3.05(m, 2H), 2.48(t, J = 8.4Hz, 2H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.25-2.19(m, Hz, 2H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.76-1.67(m, 1H), 1.50-1.39(m, 1H)

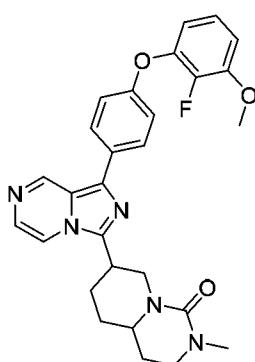
LCMS: m/z = 473 [M+H]⁺

【0161】

〔実施例214〕

7-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-メチルオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-1-オン(214)

【化34】



【0162】

スキーム11

10

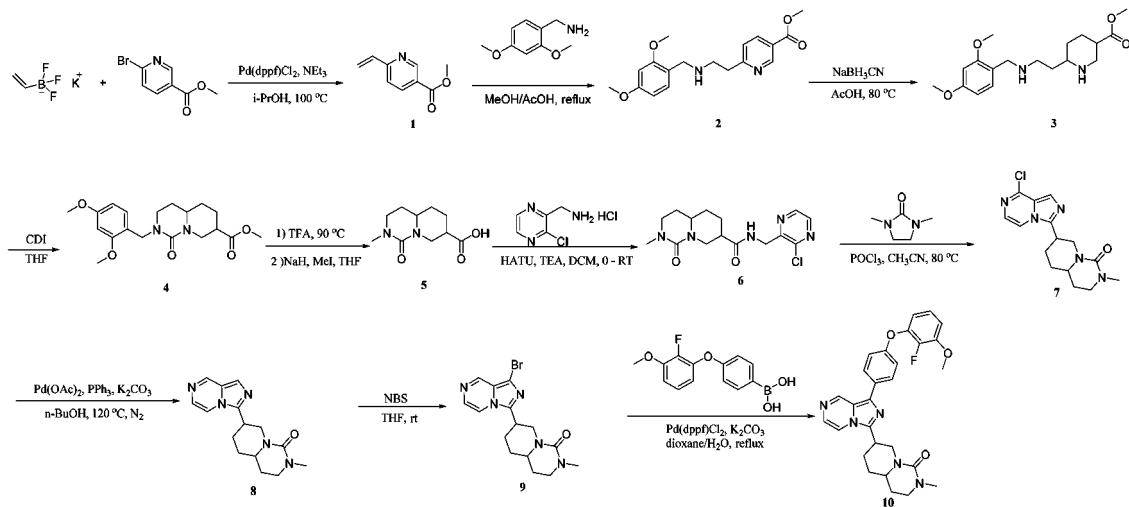
20

30

40

50

【化35】



10

【0163】

ステップ1：6 - ビニルニコチン酸メチル(1)

6 - ブロモニコチン酸メチル(10 g、46.5 mmol)の*i*-PrOH(100 mL)溶液に、ビニルトリフルオロオキソ酸カリウム(12.4 g、93 mmol)、Et₃N(14.1 g、140 mmol)、およびPd(dppf)Cl₂-DCM(1.1 g)を添加した。100で2時間攪拌した。反応の完了をTLCでモニターした。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりPE/EA = 15/1で溶離して精製し、6 - ビニルニコチン酸メチル1(7.2 g、95%)を得た。

20

【0164】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.15 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J = 8.22, 2.35 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 17.41, 10.76 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 20.0 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H)

30

【0165】

ステップ2：メチル6 - ((2,4 -ジメトキシベンジル)アミノ)エチル)ニコチネート(2)

6 - ビニルニコチン酸メチル1(2.0 g、12.3 mmol)のMeOH(15 mL)溶液に(2,4 -ジメトキシフェニル)メタンアミン(4.08 g、24.5 mmol)およびAcOH(15 mL)を加えた。混合物を一晩加熱還流した。混合物を濃縮し、NaHCO₃水溶液で塩基性にし、EAで抽出し、有機相を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりPE/EA = 3/1で溶出して精製し、6 - ((2,4 -ジメトキシベンジル)アミノ)エチル)ニコチン酸メチル2(2.6 g、64%)を得た。

40

【0166】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.11 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 8.22, 2.35 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 17.41, 10.76 Hz, 1 H), 6.41 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 3.05-3.00 (m, 4 H)

LCMS: m/z = 331 [M+H]⁺

【0167】

ステップ3：6 - ((2,4 -ジメトキシベンジル)アミノ)エチル)ビペリジン-3 -カルボン酸メチル(3)

AcOH(40 mL)中の化合物2(2.5 g、7.6 mmol)の溶液に、NaBH₃CN(1.9 g、30.3 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、70に一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHに溶解した。溶液をNaHCO₃溶液でア

50

ルカリ化した。溶媒を除去し、混合物を D C M で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を D C M / M e O H = 2 0 / 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 - (2 - ((2 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) エチル) ピペリジン - 3 - カルボン酸メチル 3 (1 . 2 g) を得た。

LCMS: m/z = 337 [M+H]⁺

【 0 1 6 8 】

ステップ 4 : 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - オキソオクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - c] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチル (4)

T H F (2 0 m L) 中の化合物 3 (1 . 5 g 、粗生成物、 1 . 0 当量) の溶液に、 C D I (1 . 4 5 g 、 2 . 0 当量) を添加した。 7 0 で一晩攪拌した後、室温まで放冷した。水を加え、混合物を E A で抽出し、合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を無水 N a₂S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 0 : 1) により精製して、所望の生成物 4 (4 0 0 m g 、収率 2 5 %) を得た。

【 0 1 6 9 】

¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃): 7.19 (m , 1 H), 6.46-6.44 (m , 2 H), 4.80 (d , J = 1 2.8 H z, 1 H), 4.55-4.41 (m , 2 H), 3.79 (s , 6 H), 3.67 (s , 3 H), 3.21-3.18 (m , 3 H), 2.64-2.58 (m , 1 H), 2.49-2.43 (m , 1 H), 2.12-2.00 (m , 2 H), 1.96-1.70 (m , 2 H), 1.68-1.66 (m , 1 H), 1.58-1.57 (m , 1 H)

LCMS: m/z = 363 [M+H]⁺

【 0 1 7 0 】

ステップ 5 : 2 - メチル - 1 - オキソオクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - c] ピリミジン - 7 - カルボン酸 (5)

化合物 4 (4 0 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) の T F A (5 . 0 m l) 溶液を 9 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を乾燥 T H F (2 0 m L) に懸濁し、続いて氷水浴中で N a H (2 2 0 m g 、 5 . 5 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで M e I (7 7 6 m g 、 5 . 5 m m o l) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌し、水でクエンチした。濃塩酸で p H を 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。該溶液を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物 5 (1 6 0 m g) を精製せずに次のステップに使用した。

【 0 1 7 1 】

¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃): 8.04 (br , 2 H), 4.70-4.67 (m , 1 H), 3.25-3.19 (m , 3 H), 2.91 (s , 3 H), 2.63-2.61 (m , 1 H), 2.44-2.42 (m , 1 H), 2.16-2.08 (m , 3 H), 1 . 79-1.76 (m , 2 H), 1.62-1.51 (m , 1 H), 1.35-1.26 (m , 1 H)

LCMS: m/z = 213 [M+H]⁺

【 0 1 7 2 】

ステップ 6 : N - ((3 - クロロピラジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 1 - オキソオクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - c] ピリミジン - 7 - カルボキシアミド (6)

D C M (1 3 m L) 中の化合物 5 (2 7 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、 (3 - クロロピラジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩 (2 7 7 m g 、 1 . 5 4 m m o l) 、 H A T U (6 3 2 m g 、 1 . 6 6 m m o l) および T E A (5 1 8 m g 、 5 . 1 2 m m o l) の混合物を 2 5 で一晩攪拌した。混合物を H₂O (4 0 m L) でクエンチし、D C M (1 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を p r e p - T L C で精製し、化合物 6 (1 3 0 m g 、 3 0 %) を得た。

【 0 1 7 3 】

¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃): 8.45 (s , 1 H), 8.32 (s , 1 H), 7.06 (s , 2 H), 4.74-4.69 (m , 3 H), 3.23-3.22 (m , 3 H), 2.93 (s , 3 H), 2.74-2.71 (m , 1 H), 2.53-2.40 (m , 1 H), 2.13-2.02 (m , 2 H), 1.81-1.77 (m , 2 H)

LCMS: m/z = 338 [M+H]⁺

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

50

ステップ7：7-(8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-メチルオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-1-オン(7)

化合物6(130mg、0.38mmol)および1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(130mg、1.14mmol)のアセトニトリル(10mL)溶液に、0で、PdCl₃(236mg、1.54mmol)を滴下したが、温度は約5のままであった。反応混合物を80で一晩還流した。反応混合物を濃縮し、水(15mL)を加えた。水層のpHを8~9に調整し、混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を除去した。残渣を分取TLCを用いて精製し、化合物7(60mg、49%)を得た。

【0175】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：7.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.34(d, J=4.8Hz, 1H), 4.76-4.75(m, 1H), 3.46-3.42(m, 1H), 3.39-3.30(m, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.74-2.68(m, 1H), 2.24-2.20(m, 3H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H)

LCMS: m/z = 320 [M+H]⁺

【0176】

ステップ8：7-(イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-メチルオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-1-オン(8)

化合物7(60mg、0.19mmol)、トリフェニルホスフィン(10mg、0.04mmol)、Pd(OAc)₂(4.2mg、0.02mmol)及び炭酸カリウム(39mg、0.29mmol)のn-ブタノール(5.0mL)混液を、N₂雰囲気下、130で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をprep-TLCで精製して化合物8(20mg、37%)を得た。

【0177】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：8.92(s, 1H), 7.87(d, J=4.8Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.52(d, J=4.8Hz, 1H), 4.79-4.78(m, 1H), 3.42-3.40(m, 1H), 3.39-3.27(m, 2H), 3.13-3.09(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.22-2.20(m, 3H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.88-1.83(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H)

LCMS: m/z = 286 [M+H]⁺

【0178】

ステップ9：7-(1-プロモイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-メチルオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-1-オン(9)

THF(5.0mL)中の化合物8(20mg、0.063mmol、1.0当量)の溶液に、NBS(11mg、0.063mmol、1.0当量)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をprep-TLCで精製して化合物9(12mg、52%)を得た。

【0179】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：8.84(s, 1H), 7.83(d, J=4.4Hz, 1H), 7.56(d, J=4.8Hz, 1H), 4.74-4.71(m, 1H), 3.48-3.47(m, 1H), 3.39-3.27(m, 2H), 3.13-3.09(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.75(s, 1H), 2.69-2.66(m, 1H), 2.25-2.19(m, 3H), 1.93-1.87(m, 3H), 1.57-1.52(m, 1H)

LCMS: m/z = 363/365 [M+H]⁺

【0180】

ステップ10：7-(1-(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-メチルオクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-c]ピリミジン-1-オン(10)

ジオキサン(5.0mL)および水(0.5mL)中の化合物9(15mg、0.04mmol、1.0当量)、(4-(2-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)フェニル)ボロン酸(16mg、0.062mmol、1.5当量)、PdCl₂(dpdf)(3.0mg)、および炭酸カリウム(11mg、0.08mmol、2.0当量)の混合物

10

20

30

40

50

を、還流下で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をprep-TLCで精製して化合物10(6.0mg、30%)を得た。

【0181】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.14 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H)

LCMS: m/z = 502 [M+H]⁺

【0182】

実施例215および216は、実施例213および214について記載した手順に従つて調製した

【0183】

【表4】

| 番号 | 構造 | [M+H] ⁺ MS(計算値) / MS(検 出値) | 名称 |
|-----|----|---|---|
| 215 | | 538.21/ 538.2 | (S)-N,N-ジメチル-2-(1-(4-(ピリジン-2-イルカルバモイル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミド |
| 216 | | 606.20/ 606.2 | (S)-N,N-ジメチル-2-(8-(トリフルオロメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミド |

【0184】

〔Btkキナーゼ評価その他のキナーゼ評価〕

Btkキナーゼ活性は、均質時間分解蛍光(HTRF)法を用いて決定した。384ウェルアッセイプレートを用いて、15 μLの反応容量で測定を行った。キナーゼ酵素、阻害剤、ATPおよび1 μMペプチド基質を、Hepes 50 mM(pH 7.0)、NaN₃ 0.02%、BSA 0.01%、Orthocanadate 0.1 mMからなる反応緩衝液中でインキュベートした。1時間後、キナーゼ反応を、60 mM EDTA(Cis bio)を含有する1倍検出緩衝液中のE μ標識抗体およびXL-665の添加によって

10

20

30

40

50

クエンチし、混合物を1時間インキュベートした。HTRFシグナルを、330 nmの励起波長(λ_{ex})および615および665 nmの検知波長(λ_{em})を有するマルチモードプレートリーダー(EnVision(登録商標) Multilabel Reader, Perkin Elmer)で測定した。活性は、665 nmでの蛍光と615 nmでの蛍光との比によって決定した。各化合物について、種々の濃度の化合物で測定した酵素活性、ネガティブコントロール反応を、インヒビターの非存在下で、2回反復して行い、8つの酵素コントロールを使用せずに、ベースライン蛍光レベルを決定した。IC₅₀は、以下の式に従って得られた

【0185】

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC50 - X) * \text{傾き})})$$

10

【0186】

BTKアッセイでは、[ATP] = 80 μM、BTK = 3.4 nMであった。

【0187】

LYNアッセイでは、[ATP] = 20 μM、LYN = 0.12 nMであった。LCKアッセイでは、[ATP] = 20 μM、LCK = 0.2 nMであった。BLKアッセイでは、[ATP] = 20 μM、BLK = 0.6 nMであった。

【0188】

【実施例217】

以下の表は、BTK阻害アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示す。化合物番号は、前の表の化合物番号に対応する。「A」と指定された活性を有する化合物はIC₅₀ <= 10 nMを示し、「B」と指定された活性を有する化合物はIC₅₀ 10 ~ 100 nMを示し、「C」と指定された活性を有する化合物はIC₅₀ 100 ~ 1000 nMを示し、「D」と指定された活性を有する化合物はIC₅₀ 1000 ~ 10000 nMを示し、「E」と指定された活性を有する化合物はIC₅₀ >= 10000 nMを示した。

20

【0189】

30

40

50

【表 5 - 1】

| BTK阻害データ | | | | | | | |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 |
| 1 | A | 2 | B | 3 | D | 4 | C |
| 5 | B | 6 | A | 7 | B | 8 | C |
| 9 | B | 10 | B | 11 | B | 12 | B |
| 13 | B | 14 | D | 15 | E | 16 | A |
| 17 | C | 18 | C | 19 | C | 20 | A |
| 21 | C | 22 | A | 23 | B | 24 | D |
| 25 | B | 26 | B | 27 | A | 28 | A |
| 29 | A | 30 | A | 31 | C | 32 | D |
| 33 | D | 34 | B | 35 | D | 36 | B |
| 37 | D | 38 | E | 39 | C | 40 | A |
| 41 | B | 42 | B | 43 | B | 44 | C |
| 45 | B | 46 | C | 47 | C | 48 | A |
| 49 | B | 50 | B | 51 | C | 52 | C |
| 53 | C | 54 | C | 55 | A | 56 | B |
| 57 | B | 58 | B | 59 | C | 60 | B |
| 61 | A | 62 | A | 63 | C | 64 | A |
| 65 | B | 66 | D | 67 | D | 68 | A |
| 69 | A | 70 | B | 71 | C | 72 | B |
| 73 | B | 74 | A | 75 | B | 76 | B |
| 77 | C | 78 | B | 79 | C | 80 | B |
| 81 | C | 82 | A | 83 | B | 84 | A |
| 85 | A | 86 | A | 87 | E | 88 | B |
| 89 | A | 90 | B | 91 | C | 92 | A |
| 93 | A | 94 | A | 95 | A | 96 | A |
| 97 | A | 98 | A | 99 | B | 100 | A |
| 101 | B | 102 | E | 103 | B | 104 | A |
| 105 | A | 106 | A | 107 | B | 108 | E |
| 109 | C | 110 | D | 111 | D | 112 | E |
| 113 | C | 114 | B | 115 | C | 116 | E |
| 117 | E | 118 | C | 119 | B | 120 | B |
| 121 | D | 122 | E | 123 | C | 124 | B |
| 125 | B | 126 | B | 127 | D | 128 | D |
| 129 | C | 130 | D | 131 | C | 132 | D |
| 133 | C | 134 | D | 135 | B | 136 | B |
| 137 | D | 138 | D | 139 | B | 140 | C |
| 141 | B | 142 | D | 143 | B | 144 | D |
| 145 | B | 146 | D | 147 | D | 148 | C |
| 149 | D | 150 | B | 151 | C | 152 | C |
| 153 | D | 154 | B | 155 | C | 156 | B |
| 157 | C | 158 | C | 159 | D | 160 | D |
| 161 | B | 162 | D | 163 | D | 164 | D |
| 165 | C | 166 | D | 167 | D | 168 | B |
| 169 | C | 170 | A | 171 | B | 172 | B |
| 173 | D | 174 | A | 175 | C | 176 | B |
| 177 | C | 178 | C | 179 | D | 180 | C |

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

| BTK阻害データ | | | | | | | |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 | 化合物 No. | BTK 阻害 |
| 181 | D | 182 | B | 183 | C | 184 | A |
| 185 | C | 186 | C | 187 | D | 188 | B |
| 189 | C | 190 | E | 191 | E | 192 | E |
| 193 | C | 194 | A | 195 | B | 196 | C |
| 197 | A | 198 | B | 199 | E | 200 | E |
| 201 | D | 202 | E | 203 | C | 204 | A |
| 205 | B | 206 | A | 207 | C | 208 | C |
| 209 | C | 210 | C | 211 | B | 212 | B |
| 213 | C | 214 | C | 215 | E | 216 | E |

【0190】

〔実施例218〕

以下の表は、BTK、TEC、BLK、LYN、LCK阻害アッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示す。化合物番号は、前の表の化合物番号に対応する。「A」と指定された活性を有する化合物は $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ を示し、「B」と指定された活性を有する化合物は $IC_{50} 10 \sim 100 \text{ nM}$ を示し、「C」と指定された活性を有する化合物は $IC_{50} 100 \sim 1000 \text{ nM}$ を示し、「D」と指定された活性を有する化合物は $IC_{50} 1000 \sim 10000 \text{ nM}$ を示し、「E」と指定された活性を有する化合物は $IC_{50} > 10000 \text{ nM}$ を示した。なお、N/Aはデータが存在しないことを表す。

【0191】

【表6】

| 化合物 | BTK IC_{50} | TEC IC_{50} | LYN IC_{50} | LCK IC_{50} | EGFR IC_{50} | ITK IC_{50} |
|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1 | A | C | E | E | C | D |
| 5 | B | C | E | E | C | E |
| 16 | A | C | E | E | D | D |
| 20 | A | C | E | E | D | D |
| 27 | A | C | E | E | C | D |
| 30 | A | C | E | E | D | D |
| 136 | B | C | E | E | D | D |

【0192】

(カルシウムフラックスアッセイ)

カルシウムフラックス蛍光に基づく評価を、aFDS57000EX（浜松ホトニクス）蛍光イメージングプレートリーダーにおいて、製造業者の指示に従って行った。評価すべき化合物をDMSOに溶解し、0~10 μM （希釈係数0.1）の範囲の Ca^{2+} 緩衝液中で適切な濃度に希釈し、5 μl (6×)を各ウェルに添加した（最終DMSO濃度は各ウェル中0.1%であった）。次いで、384ウェルプレートのウェル当たり12.5 μl の2X色素負荷溶液（Fluo-4 NWカルシウムアッセイキット、Invitrogen）を添加した。その後、10%FBS（Invitrogen）を添加した RPM1640 培地中で活発に増殖するRamos細胞（ATCC）を洗浄し、アッセイ緩衝液（Fluo-4 NWカルシウムアッセイキット、Invitrogen）中で約 $6.4 \times 10^6 / \text{ml}$ (384ウェル

プレート中で 8 0 0 0 0 細胞 / 1 2 . 5 μ L) に再めっきした。プレートを 3 7 で 3 0 分間、次いで室温でさらに 3 0 分間インキュベートした。プレートは、ここで、実験において使用される準備ができた。移入およびベースライン蛍光の 1 0 秒間の記録の直後に、化合物処理細胞をヤギ抗ヒト Ig M 抗体 (1 0 μ g / m l , Jackson Immuno Research) で刺激し、F D S S で 2 4 0 秒間読み取った。シグナルとベースラインでのシグナルとの差 (調整相対蛍光単位と称する) を、カスタム E x c e l (Microsoft, Redmond, WA) テンプレートを用いて計算し、Ig M 誘導カルシウム流入および化合物によるその阻害を決定した。表のベルは結果を示している。「A」と指定された活動を有する化合物は I C 5 0 < = 1 0 n M を示し、「B」と指定された活動を有する化合物は I C 5 0 1 0 0 ~ 1 0 0 0 n M を示し、「C」と指定された活動を有する化合物は I C 5 0 1 0 0 ~ 1 0 0 0 n M を示した。 10

【 0 1 9 3 】

【表 7 】

| 化合物 | Ramos Ca フラックス(nM) |
|-------|--------------------|
| 実施例1 | 未検出 |
| 実施例30 | 未検出 |

【 0 1 9 4 】

20

〔 細胞アッセイにおける B t k 占有率 〕

ヒト B 細胞の P C I - 3 3 3 8 0 標識のために、1 0 6 J e k o - 1 細胞を標識の前に化合物とともに 1 . 5 時間予備インキュベートした。次に、細胞を 5 μ M の P C I - 3 3 3 8 0 で 1 時間処理した。洗浄し、サンプル還元剤を含有する R i p a 緩衝液中で溶解し、S D S / P A G E および T y p h o o n スキヤナー 9 5 0 0 (GE Healthcare)(E x , 5 3 2 n m , E m , 5 5 5 n m) を使用する蛍光ゲルスキャニングによって分析した。次いで、ゲルをプロットし、B t k 抗体 (C S T) を用いた標準的なウェスタンプロットによって総 B t k レベルを検出した。

【 0 1 9 5 】

30

蛍光タグ化誘導体 P C I - 3 3 3 8 0 を使用することにより、1 0 0 n M の化合物 1 および化合物 3 0 、 5 0 n M の化合物 6 、 2 5 n M の化合物 2 7 、 2 5 n M の化合物 2 0 6 が、培養中のヒトマントル細胞リンパ腫細胞株 J e k o - 1 細胞において B t k の活性部位を完全に占有するのに十分であることが見出された。

【 0 1 9 6 】

(B t k 占有 (i n v i v o))

4 時間後の化合物の経口投与後の B a b c / L マウスにおける B t k 占有の分析のために、マウス末梢血分離キット (Hao Yang Biological Manufacture CO. LTD., Tianjin) を用いた単離末梢血単核細胞 (P B M C) を、B a b c / L マウス (2 匹のマウスから 1 m l の血液) から収集した。脾臓を脾細胞に処理し、続いて赤血球溶解緩衝液 (マウス末梢血分離キットから) 中で 5 分間インキュベートした。次いで、P B M C または脾細胞を P C I - 3 3 3 8 0 標識し、細胞アッセイにおいて記載されるように蛍光ゲルスキャニングによって溶解物を分析した。化合物 1 および 3 0 は、全ての B a b c / L マウスにおいて 5 m g / k g の単回経口用量で完全な占有を達成した。化合物 5 および 2 7 は、全ての B a b c / L マウスにおいて、1 0 m g / k g の単回経口用量で完全な占有を達成した。 40

50

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 487/04

C S P

U INDUSTRIAL PARK , SUZHOU , JIANGSU 215123 , CHINA

(73)特許権者 519342356

リヤオ , シビン
LIAO , XIBINアメリカ合衆国 ニュージャージー州 08820 エジソン シャーマン・ブルーヴァード 101
101 SHERMAN BOULEVARD , EDISON , NEW JERSEY 08820 , UNITED STATES OF AMERICA

(74)代理人 110001818

弁理士法人 R & C

(72)発明者 リヤオ , シビン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08820 エジソン フェザント・ラン 95

(72)発明者 リ , ジア

中華人民共和国 シャンハイ 201203 プードン チャン・ジアン・ハイ テク・パーク ツー
・チョン・チー・ロード 555

(72)発明者 ルー , チジアン

アメリカ合衆国 インディアナ州 46168 プレインフィールド インダーミュール・レーン 5
394

(72)発明者 チョウ , ユーボー

中華人民共和国 シャンハイ 201203 プードン チャン・ジアン・ハイ テク・パーク ツー
・チョン・チー・ロード 555

(72)発明者 ガオ , アンホイ

中華人民共和国 シャンハイ 201203 プードン チャン・ジアン・ハイ テク・パーク ツー
・チョン・チー・ロード 555

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献

特表2011-520970 (JP , A)

米国特許出願公開第2008/0139582 (US , A1)

特開2013-253089 (JP , A)

国際公開第2016/106626 (WO , A1)

特表2014-520870 (JP , A)

国際公開第2015/057992 (WO , A1)

特表2014-522860 (JP , A)

国際公開第2017/156495 (WO , A1)

特表2013-518854 (JP , A)

C.G.WERMUTH編 , 『最新創薬化学 上巻』 , 株式会社テクノミック , 1998年08月15日 , 2
35-271頁 , 13章 等価置換に基づく分子の変換

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 4 2

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 6

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)