(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6957518号
(P6957518)
(45)発行日　令和3年11月2日(2021.11.2)　(24)登録日　令和3年10月8日(2021.10.8)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	141
A61P 31/20	(2006.01)	A61P	31/20	
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K	31/4985	
A61K 31/506	(2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K	31/5377	

請求項の数 20　(全 68 頁)

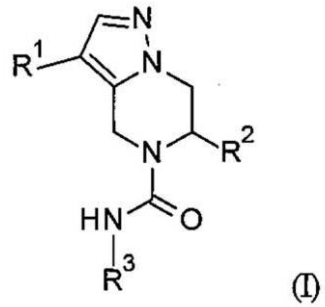
(21)出願番号　特願2018-560575(P2018-560575)
(86)(22)出願日　平成29年5月18日(2017.5.18)
(65)公表番号　特表2019-516714(P2019-516714A)
(43)公表日　令和1年6月20日(2019.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/061904
(87)国際公開番号　WO2017/198744
(87)国際公開日　平成29年11月23日(2017.11.23)
審査請求日　令和2年5月13日(2020.5.13)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2016/082773
(32)優先日　平成28年5月20日(2016.5.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．HOFFMANN－LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
弁理士　中西　基晴

最終頁に続く

(54)【発明の名称】感染症の治療のための酸素、硫黄および窒素リンカーを有する新規ピラジン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】



(I)

［式中、
Ｒ^{1}は、－ＯＲ^{4}（式中、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソピロリジニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルピペリジニル、ピリジニル、ハロピリジニルまたはピリミジニルである）；
－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}（式中、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、ヒドロキシＣ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ

、ヒドロキシC$_{1-6}$アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、ハロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、モルホリニル、ハロアゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである）；または
－NR^{6}R^{7}（式中、R^{6}およびR^{7}は、独立してH、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルキルカルボニル、C$_{3-7}$シクロアルキルカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C$_{1-6}$アルコキシC$_{1-6}$アルキルスルホニル、C$_{1-6}$アルキルスルホニルおよびC$_{3-7}$シクロアルキルスルホニルから選択される）であり；
R^{2}は、HまたはC$_{1-6}$アルキルであり；
R^{3}は、フェニル（前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている）；または
ピリジニル（前記ピリジニルは、未置換であるか、またはハロゲンもしくはハロC$_{1-6}$アルキルにより置換されている）である］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。
【請求項２】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^{1}は、イソプロポキシ、シクロペントキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキソピロリジニルオキシ、メチルスルホニルピペリジニルオキシ、ピリジニルオキシ、フルオロピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、シクロペンチルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、ジフルオロアゼチジニルスルホニル、ジフルオロピロリジニルスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシシクロペンチルスルホニル、ヒドロキシジメチルエチルアミノスルホニル、ヒドロキシピロリジニルスルホニル、イソブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、テトラヒドロフラニルスルホニル、テトラヒドロフラニルアミノスルホニル、テトラヒドロピラニルスルホニル、アセチルアミノ、アセチル（メチル）アミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ、メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ、エチルスルホニル（メチル）アミノまたはシクロプロピルスルホニル（メチル）アミノであり；
R^{2}は、Hまたはメチルであり；
R^{3}は、フルオロクロロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロピリジニルまたはジフルオロメチルピリジニルである］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。
【請求項３】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^{1}は、－OR^{4}であり、式中、R^{4}は、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-7}$シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソピロリジニル、C$_{1-6}$アルキルスルホニルピペリジル、ピリジニル、ハロピリジニルまたはピリミジニルであり；
R^{2}は、C$_{1-6}$アルキルであり；
R^{3}は、フェニルであり、前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。
【請求項４】
請求項３に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^{1}は、イソプロポキシ、シクロペントキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキソピロリジニルオキシ、メチルスルホニルピペリジニルオキシ、ピリジニルオキシ、フルオロピリジニルオキシまたはピリミジニルオキシであり；
R^{2}は、メチルであり；
R^{3}は、フルオロクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルである］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。
【請求項５】
請求項３または４に記載の化合物であって、以下：

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペントキシ）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）オキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［（１－メチルスルホニル－４－ピペリジル）オキシ］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－ピリミジン－２－イルオキシ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－［（５－フルオロ－２－ピリジル）オキシ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項６】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^1は、$-SO_2R^5$であり、式中、R^5は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、ハロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、モルホリニル、ハロアゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり；
R^2は、C_{1-6}アルキルであり；
R^3は、フェニル（前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている）；またはピリジニル（前記ピリジニルは、未置換であるか、またはハロゲンもしくはハロC_{1-6}アルキルにより置換されている）である］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項７】

請求項６に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^1は、シクロペンチルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、ジフルオロアゼチジニルスルホニル、ジフルオロピロリジニルスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシシクロペンチルスルホニル、ヒドロキシジメチルエチルアミノスルホニル、ヒドロキシピロリジニルスルホニル、イソブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、テトラヒドロフラニルスルホニル、テトラヒドロフラニルアミノスルホニルまたはテトラヒドロピラニルスルホニルであり；
R^2は、メチルであり；
R^3は、フルオロクロロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロピリジニルまたはジ

フルオロメチルピリジニルである］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。
【請求項８】
請求項６または７に記載の化合物であって、以下：
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソブチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－［２－（ジフルオロメチル）－４－ピリジル］－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（ジメチルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（イソプロピルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－

５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）スルファモイル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－モルホリノスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

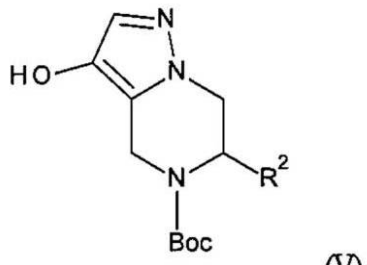
【請求項９】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^1は、－ＮR^6 R^7であり、式中、R^6およびR^7は、独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルキルスルホニルおよびC_{3-7}シクロアルキルスルホニルから選択され；
R^2は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^3は、フェニルであり、前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項１０】
請求項６に記載の式（Ｉ）の化合物［式中、
R^1は、アセチルアミノ、アセチル（メチル）アミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ、メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ、エチルスルホニル（メチル）アミノまたはシクロプロピルスルホニル（メチル）アミノであり；
R^2は、Ｈまたはメチルであり；
R^3は、フルオロクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルである］
またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項１１】

請求項９または１０に記載の化合物であって、以下：
３－アセトアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－５－［（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］カルバメート；
（６Ｓ）－３－［アセチル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［２－メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［エチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－［シクロプロピルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：
（ａ）式（Ｖ）の化合物
【化２】

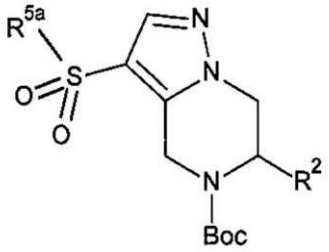


(V)

のアルキルハライドR^4Xおよび酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
［式中、R^1～R^7は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義され；Ｘは、ハロゲンである］
を含むプロセス。

【請求項１３】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：
（ｂ）式（ＶＩＩＩ）の化合物

【化３】



(VIII)

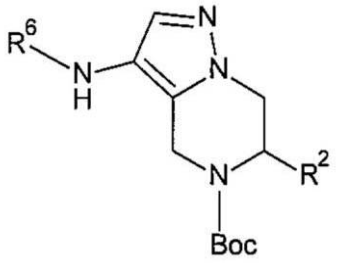
の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
［式中、R^1～R^7は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義され；R^{5a}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである］
を含むプロセス。

【請求項１４】

請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：

（ｃ）式（ＩＸ）の化合物

【化４】



(IX)

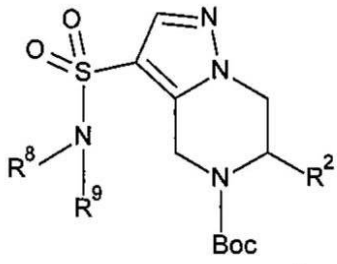
の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
［式中、R^1～R^7は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義される］
を含むプロセス。

【請求項１５】

請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：

（ｄ）式（Ｘ）の化合物

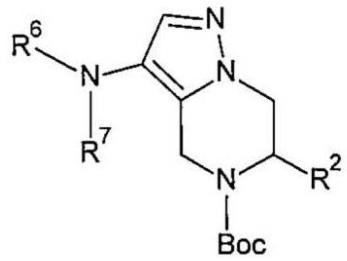
【化５】



(X)

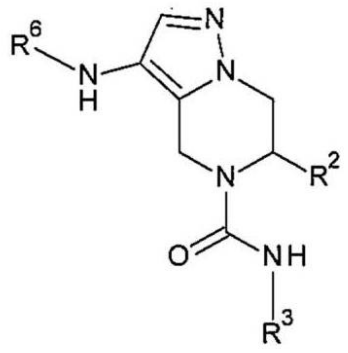
の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
［式中、R^1～R^7は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義され；R^8およびR^9は、独立してH、C_{1-6}アルキル、テトラヒドロフラニルおよびヒドロキシC_{1-6}アルキルから選択され、またはR^8およびR^9は、それらが結合している窒素原子と一緒に３～７員ヘテロシクリルを形成している］

を含むプロセス。
【請求項１６】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：
（ｅ）式（ＸＩＩ）の化合物
【化６】



(XII)

の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンＲ^{3}ＮＨ$_{2}$を用いる尿素形成；
［式中、Ｒ^{1}～Ｒ^{7}は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義される］
を含むプロセス。
【請求項１７】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、以下の工程：
（ｆ）式（ＸＩＩＩ）の化合物
【化７】



(XIII)

のアシルクロリドまたはスルホニルクロリドＲ^{7}Ｃｌとの反応；
［式中、Ｒ^{1}～Ｒ^{7}は、請求項１～１１のいずれか１項における通りに定義される］
のいずれか１つを含むプロセス。
【請求項１８】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物および療法的に不活性なキャリヤーを含む医薬組成物。
【請求項１９】
Ｂ型肝炎ウイルス感染の治療または予防のための請求項１８記載の医薬組成物。
【請求項２０】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の、Ｂ型肝炎ウイルス感染の治療または予防のための医薬品の調製のための使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳類における療法および／または予防に、特にＢ型肝炎ウイルス感染の治療に有用な有機化合物ならびにそれらの医薬活性、製造、それらを含有する医薬組成物お

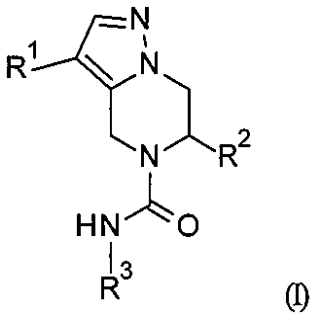
よびそれらの医薬品としての可能性のある使用に関する。

【０００２】

本発明は、式（Ｉ）の化合物

【０００３】

【化１】



(I)

【０００４】

またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関し、式中、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}は、下記の通りである。本発明の化合物は、Ｂ型肝炎ウイルス感染の治療または予防に有用である。

【背景技術】

【０００５】

Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染は、世界中で主な公衆衛生上の問題であり、世界人口のおおよそ３０％が、現在または過去の感染の血清学的な証拠を示す。１９８０年代初期におけるそのウイルスに対する安全かつ有効な予防ワクチンの導入にもかかわらず、なお世界中に２億４０００万人より多くの慢性ＨＢＶ保因者が存在すると推定されており、その高い割合が、最終的に肝硬変または肝細胞癌（ＨＣＣ）を発現するであろう（ＷＨＯ　Ｂ型肝炎ファクトシートＮ°２０４）。２０１０年の世界の疾病負担研究(R Lozano, et al. Lancet, 380 (2012), 2095-2128)において、ＨＢＶ感染は、世界における最高の医療優先事項に位置付けられており、１０番目の主な死因であった（１年あたり７８０，０００件の死亡）。最近の研究は、慢性ＨＢＶ感染を有する患者における肝硬変およびＨＣＣへの進行は、循環するＨＢＶ　ＤＮＡのレベルと有意に関係していることを示している。従って、ＨＢＶに対する抗ウイルス療法は、硬変への進行またはＨＣＣの発現を予防するために決定的に重要である。

【０００６】

ＨＢＶは、ヘパドナウイルス科（Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ　ｆａｍｉｌｙ）に属する小型エンベロープウイルスである。それは、おおよそ３２００塩基対を有する部分的に二本鎖のＤＮＡゲノムを含有する。ＨＢＶは、ヒト肝細胞への感染に関する強い選好性を有する。ライフサイクルは、ＨＢＶが宿主細胞膜にそのエンベロープタンパク質を介して付着した際に始まる。ウイルス侵入の正確な機序は、完全には解明されていない。ヌクレオカプシドを含有するウイルスの弛緩型環状ＤＮＡ（ｒｃＤＮＡ）は、細胞質中に放出され、核に輸送される。核において、ｒｃＤＮＡは、ウイルスおよび細胞酵素の両方により修復されて共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）を形成する。それぞれの感染した細胞は１～５０個のｃｃｃＤＮＡ分子を独特のエピソーム性ミニ染色体として含有するという証拠が存在する。サブゲノムＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）およびプレゲノムＲＮＡ（ｐｇＲＮＡ）の両方が、細胞の転写機序を用いてｃｃｃＤＮＡから転写される。核外輸送後、ｐｇＲＮＡは、翻訳されてコアタンパク質およびウイルスポリメラーゼになる。ｓｇＲＮＡは、翻訳されて調節性Ｘタンパク質および３種類のエンベロープタンパク質になる。ＲＮＡを含有するウイルスヌクレオカプシドの自己集合は、ｐｇＲＮＡのコアタンパク質およびポリメラーゼとの複合体形成により起こる。ヌクレオカプシド内で、ｐｇＲＮＡは、逆転写されてマイナス鎖ＤＮＡになる。次いで、ｒｃＤＮＡが、マイナス鎖ＤＮＡからのプラス鎖合成により生成される。ヌクレオカプシドは、ｃｃｃＤＮＡ増幅のために核に再度運

び込まれるか、または小胞体（ＥＲ）を介してエンベロープに包まれて放出されるかのどちらかである。逆転写酵素は、プルーフリーディング活性を欠いており；従って、ウイルスゲノムの変異は、高頻度であり、結果として感染した個体における遺伝的に異なるウイルス種（疑似種）の同時存在をもたらす。

【０００７】

現在、インターフェロン（ＩＦＮ）の２種類の配合物（従来のＩＦＮおよびＰＥＧ－ＩＦＮ）および５種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体（ＮＵＣ：ラミブジン、アデホビルジピボキシル、エンテカビル、テルビブジンおよびテノホビルジソプロキシル）を含む７種類の治療法が、慢性Ｂ型肝炎（ＣＨＢ）に関して認可されている。免疫調節剤およびＮＵＣの間の主な違いは、ＰＥＧ－ＩＦＮが有限の使用期間の利点を有し、一方でＮＵＣの使用は無期限であることである。ＰＥＧ－ＩＦＮの主な欠点は、その高い有害事象の頻度である。一部のウイルス遺伝子型は、インターフェロン療法に対して良好な反応を示さない。一方で、ＮＵＣの長期使用は、薬剤耐性のリスクをもたらす。ＣＨＢに関する抗ウイルス療法の究極的な目標は、ＨＢＶの根絶または持続的なウイルス抑制により肝硬変またはＨＣＣへの進行を予防することである。現在治療されている患者の大部分は、この目標を達成することができていない。上記で示されたように、ヌクレオカプシドの集合は、ＨＢＶのゲノム複製に関する決定的に重要な段階である。ウイルスＤＮＡの合成は、排他的にヌクレオカプシド内で起こるため、ヌクレオカプシドの集合および脱集合は、ウイルスゲノムの正確なパッケージングおよび放出を確実にするために正確に制御されなければならない。ヌクレオカプシドの集合は、ＨＢＶの多様性を制限する進化的に制約的なプロセスであり、それは、わずかな分子的妨害にさえも高度に感受性である。ヌクレオカプシドの集合および脱集合は、両方ともそのプロセスを様々なＨＢＶ遺伝子型および薬剤耐性分離株に対する新しい抗ウイルス療法の開発に関する魅力的な療法標的にする。少数のカプシド関連抗ＨＢＶ化合物が、報告されている。例えば、Ｂａｙ　４１－４１０９、Ｂａｙ　３８－７６９０およびＢａｙ　３９－５４９３と名付けられた化合物(Deres K. et al. Science 2003, 893)を含むヘテロアリールジヒドロピリミジン類（ＨＡＰ）、ならびにフェニルプロペンアミド誘導体、例えばＡＴ－６１およびＡＴ－１３０(Feld J. et al. Antiviral Research 2007, 168-177)。カプシドは、臨床段階の下でいくつかの分子による有望な薬物標的になってきた。Ｂ型肝炎ウイルス感染の予防および治療のための新規の治療法を開発する必要性が、まだ存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】ＷＨＯ　Ｂ型肝炎ファクトシートＮ°２０４
【非特許文献２】R Lozano, et al. Lancet, 380 (2012), 2095-2128
【非特許文献３】Deres K. et al. Science 2003, 893
【非特許文献４】Feld J. et al. Antiviral Research 2007, 168-177

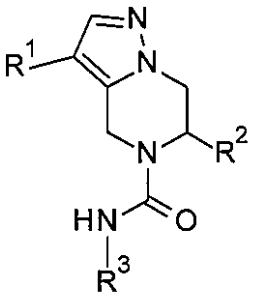
【発明の概要】

【０００９】

本発明は、式（Ｉ）の新規化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関し、

【００１０】

【化２】



(I)

【００１１】

式中、

R^1は、－OR^4（式中、R^4は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソピロリジニル、C_{1-6}アルキルスルホニルピペリジニル、ピリジニル、ハロピリジニルまたはピリミジニルである）；

－SO_2R^5（式中、R^5は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、ハロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、モルホリニル、ハロアゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである）；または

－NR^6R^7（式中、R^6およびR^7は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルキルスルホニルおよびC_{3-7}シクロアルキルスルホニルから選択される）であり；

R^2は、HまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^3は、フェニル（前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている）；または

ピリジニル（前記ピリジニルは、未置換であるか、またはハロゲンもしくはハロC_{1-6}アルキルにより置換されている）である。

【００１２】

本発明の目的は、式（Ｉ）の新規化合物、それらの製造、本発明に従う化合物に基づく医薬品およびそれらの生産、ならびに式（Ｉ）の化合物のＨＢＶ阻害剤としての、そしてＨＢＶ感染の治療または予防のための使用である。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

定義

用語“C_{1-6}アルキル”は、１～６個の炭素原子の一価直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を意味する。特定の態様において、C_{1-6}アルキルは、１～６個の炭素原子を有し、より特定の態様において、１～４個の炭素原子を有する。C_{1-6}アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルまたはｔｅｒｔ－ブチルを含む。

【００１４】

用語“ハロ”または“ハロゲン”は、本明細書において互換的に用いられており、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

用語“ハロC_{1-6}アルキル”は、C_{1-6}アルキル基の水素原子の少なくとも１個が同じまたは異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子により置き換えられているC_{1-6}アルキル基を意味する。ハロC_{1-6}アルキルの例は、モノフルオロ－、ジフルオロ－またはトリフルオロ－メチル、－エチルまたは－プロピル、例えば３，３，３－トリフルオロプロピル、２－フルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチルまたはトリフルオロメチルを含む。

【００１５】

用語“ハロピリジニル”は、ハロゲンにより１回、２回または３回置換されているピリジニルを意味する。ハロピリジニルの例は、ブロモピリジニル、クロロピリジニル、ジフルオロピリジニル、フルオロピリジニルおよびフルオロクロロピリジニルを含むが、それらに限定されない。

【００１６】

用語“ハロアゼチジニル”は、ハロゲンにより１回、２回または３回置換されているアゼチジニルを意味する。ハロアゼチジニルの例は、ジフルオロアゼチジニルを含むが、それに限定されない。

【００１７】

用語“ハロピロリジニル”は、ハロゲンにより１回、２回または３回置換されているピロリジニルを意味する。ハロピロリジニルの例は、ジフルオロピロリジニルを含むが、それに限定されない。

【００１８】

用語“オキソ”は、二価酸素原子＝Ｏを意味する。

用語“ヘテロシクリル”は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１～５個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、３～１０個の環原子の一価飽和または部分不飽和の単環式または二環式環系を意味する。特定の態様において、ヘテロシクリルは、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１、２または３個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、４～７個の環原子の一価飽和単環式環系である。単環式飽和ヘテロシクリルに関する例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリン－４－イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、オキサゼパニル、ならびにオキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソオキサゾリジニルおよびオキソオキサジナニル（ｏｘｏｏｘａｚｉｎａｎｙｌ）を含むが、それらに限定されないラクタムであり；単環式飽和ヘテロシクリルは、さらにC_{1-6}アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノおよびC_{1-6}アルキルスルホニルにより置換されていることができる。置換単環式飽和ヘテロシクリルに関する例は、ジフルオロアゼチジニル、ジフルオロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニルおよびメチルスルホニルピペリジニルを含むが、それらに限定されない。

【００１９】

用語“ジアステレオマー”は、２個以上のキラリティーの中心を有する立体異性体を意味し、その分子は、互いの鏡像ではない。ジアステレオマーは、異なる物理特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性、活性および反応性を有する。

【００２０】

用語“鏡像異性体”は、重ね合わせることができない互いの鏡像である化合物の２つの立体異性体を意味する。

用語“薬学的に許容可能な塩類”は、生物学的にも他の点でも望ましくなくない塩類を意味する。薬学的に許容可能な塩類は、酸および塩基付加塩類の両方を含む。

【００２１】

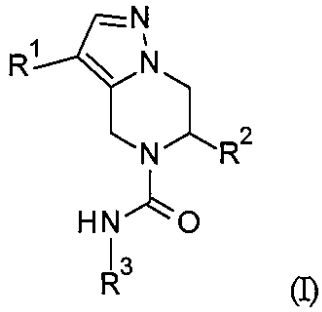
用語“薬学的に許容可能な酸付加塩”は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸、ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、ヘテロ環式、カルボン酸、およびスルホン酸クラスの有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸（ｍａｌｏｎｅｉｃ　ａｃｉｄ）、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびサリチル酸（ｓａｌｉｃｙｃｌｉｃ　ａｃｉｄ）から選択される有機酸を用いて形成された薬学的に許容可能な塩類を意味する。

【００２２】
用語“薬学的に許容可能な塩基付加塩”は、有機または無機塩基を用いて形成される薬学的に許容可能な塩類を意味する。許容可能な無機塩基の例は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウム塩類を含む。薬学的に許容可能な有機性非毒性塩基由来の塩類は、第一級、第二級および第三級アミン、天然存在置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｅ）、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｅ）、Ｎ－エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂の塩類を含む。

【００２３】
１個またはいくつかのキラル中心を含有する一般式（Ｉ）の化合物は、ラセミ体、ジアステレオマー混合物、または光学活性な単一の異性体のいずれで存在することもできる。ラセミ体は、既知の方法に従って鏡像異性体へと分離することができる。特に、結晶化により分離することができるジアステレオマー塩類は、光学活性な酸、例えばＤ－またはＬ－酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸またはカンファースルホン酸との反応によりラセミ混合物から形成される。

【００２４】
ＨＢＶの阻害剤
本発明は、（ｉ）一般式（Ｉ）を有する新規化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーを提供し：

【００２５】
【化３】



(I)

【００２６】
式中、
R^1は、－OR^4（式中、R^4は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソピロリジニル、C_{1-6}アルキルスルホニルピペリジニル、ピリジニル、ハロピリジニルまたはピリミジニルである）；
－SO_2R^5（式中、R^5は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、ハロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、モルホリニル、ハロアゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである）；または
－NR^6R^7（式中、R^6およびR^7は、独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルキルスルホニルおよびC_{3-7}シクロアルキルスルホニルから選択される）であり；
R^2は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^3は、フェニル（前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている）；または
ピリジニル（前記ピリジニルは、未置換であるか、またはハロゲンもしくはハロC_{1-6}アルキルにより置換されている）である。

【００２７】

本発明のさらなる態様は、（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、
R^1は、イソプロポキシ、シクロペントキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキソピロリジニルオキシ、メチルスルホニルピペリジニルオキシ、ピリジニルオキシ、フルオロピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、シクロペンチルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、ジフルオロアゼチジニルスルホニル、ジフルオロピロリジニルスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシシクロペンチルスルホニル、ヒドロキシジメチルエチルアミノスルホニル、ヒドロキシピロリジニルスルホニル、イソブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、テトラヒドロフラニルスルホニル、テトラヒドロフラニルアミノスルホニル、テトラヒドロピラニルスルホニル、アセチルアミノ、アセチル（メチル）アミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ、メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ、エチルスルホニル（メチル）アミノまたはシクロプロピルスルホニル（メチル）アミノであり；
R^2は、Ｈまたはメチルであり；
R^3は、フルオロクロロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロピリジニルまたはジフルオロメチルピリジニルである。

【００２８】

本発明の別の態様は、（ｉｉｉ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、
R^1は、－OR^4であり、式中、R^4は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキソピロリジニル、C_{1-6}アルキルスルホニルピペリジル、ピリジニル、ハロピリジニルまたはピリミジニルであり；
R^2は、C_{1-6}アルキルであり；
R^3は、フェニルであり、前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている。

【００２９】

本発明のさらなる態様は、（ｉｖ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、
R^1は、イソプロポキシ、シクロペントキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキソピロリジニルオキシ、メチルスルホニルピペリジニルオキシ、ピリジニルオキシ、フルオロピリジニルオキシまたはピリミジニルオキシであり；
R^2は、メチルであり；
R^3は、フルオロクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルである。

【００３０】

本発明の別の態様において、本発明の特定の化合物は、（ｖ）以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーから選択される：
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペントキシ）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒ

ドロピラン－４－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）オキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［（１－メチルスルホニル－４－ピペリジル）オキシ］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－ピリミジン－２－イルオキシ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－［（５－フルオロ－２－ピリジル）オキシ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド。

【００３１】

本発明の別の態様は、（ｖｉ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、

R^1は、$-SO_2R^5$であり、式中、R^5は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、C_{1-6}アルキルアミノ、$(C_{1-6}アルキル)_2$アミノ、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、ピロリジニル、ハロピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、モルホリニル、ハロアゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり；

R^2は、C_{1-6}アルキルであり；

R^3は、フェニル（前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている）；またはピリジニル（前記ピリジニルは、未置換であるか、またはハロゲンもしくはハロC_{1-6}アルキルにより置換されている）である。

【００３２】

本発明のさらなる態様は、（ｖｉｉ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、

R^1は、シクロペンチルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、ジフルオロアゼチジニルスルホニル、ジフルオロピロリジニルスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシシクロペンチルスルホニル、ヒドロキシジメチルエチルアミノスルホニル、ヒドロキシピロリジニルスルホニル、イソブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、テトラヒドロフラニルスルホニル、テトラヒドロフラニルアミノスルホニルまたはテトラヒドロピラニルスルホニルであり；

R^2は、メチルであり；

R^3は、フルオロクロロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロピリジニルまたはジフルオロメチルピリジニルである。

【００３３】

本発明の別の態様において、本発明の特定の化合物は、（ｖｉｉｉ）以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーから選択される：
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミ

ド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソブチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－［２－（ジフルオロメチル）－４－ピリジル］－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（ジメチルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（イソプロピルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）スルファモイル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１

，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－６－メチル－３－モルホリノスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド。

【００３４】

本発明の別の態様は、（ｉｘ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、
R^1は、－ＮR^6 R^7であり、式中、R^6およびR^7は、独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルキルスルホニルおよびC_{3-7}シクロアルキルスルホニルから選択され；
R^2は、ＨまたはC_{1-6}アルキルであり；
R^3は、フェニルであり、前記フェニルは、未置換であるか、またはハロゲンにより１回、２回もしくは３回置換されている。

【００３５】

本発明のさらなる態様は、（ｘ）式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーであり、式中、
R^1は、アセチルアミノ、アセチル（メチル）アミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ、メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ、エチルスルホニル（メチル）アミノまたはシクロプロピルスルホニル（メチル）アミノであり；
R^2は、Ｈまたはメチルであり；
R^3は、フルオロクロロフェニルまたはトリフルオロフェニルである。

【００３６】

本発明の別の態様において、本発明の特定の化合物は、（ｘｉ）以下の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーから選択される：
３－アセトアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－５－［（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］カルバメート；
（６Ｓ）－３－［アセチル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリ

フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［２－メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；
（６Ｓ）－３－［エチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド；および
（６Ｓ）－３－［シクロプロピルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド。

【００３７】

合成

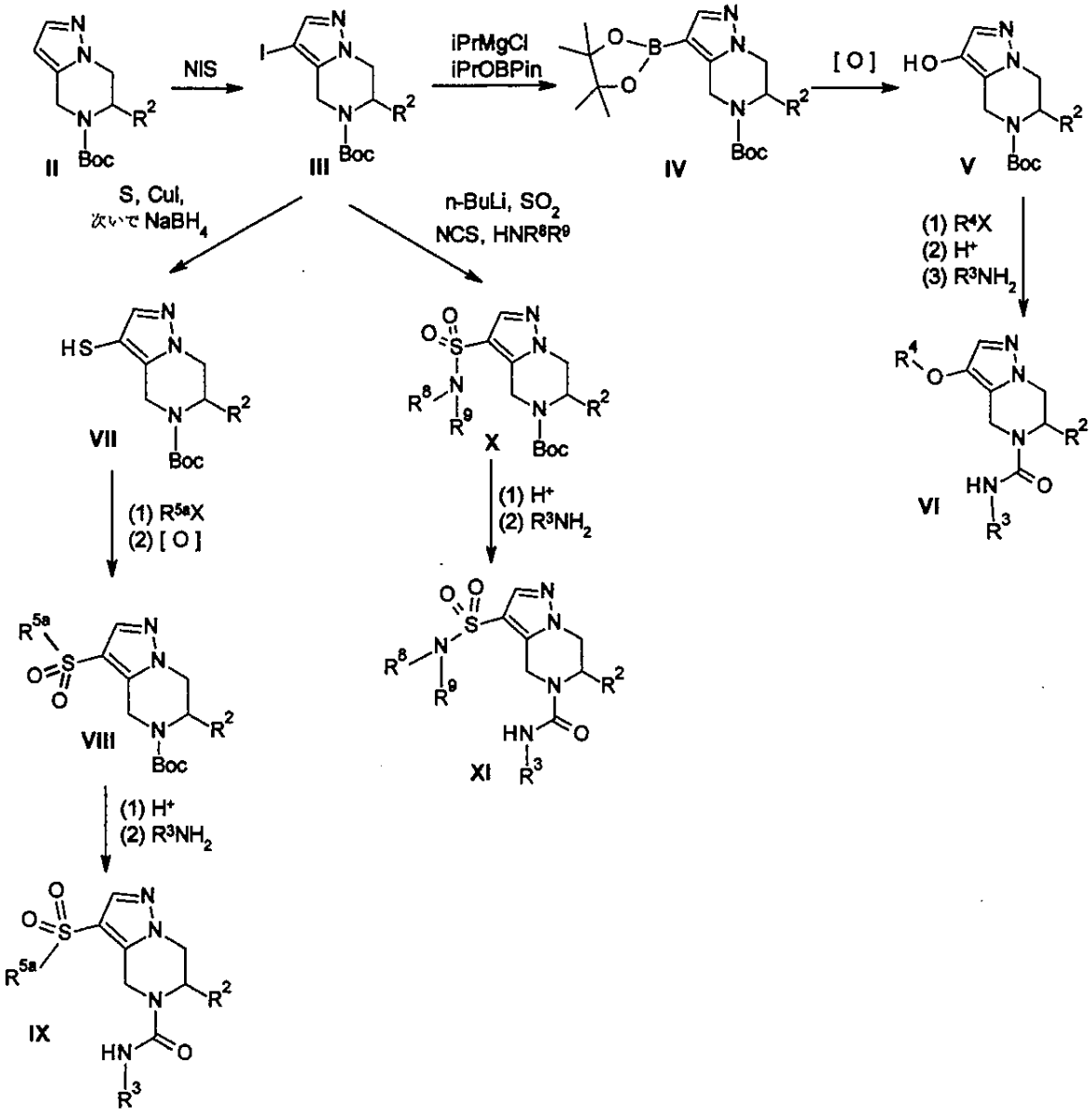
本発明の化合物は、あらゆる従来の手段により調製することができる。これらの化合物を合成するための適切なプロセスならびにそれらの出発物質は、下記のスキームにおいて、そして実施例において提供されている。全ての置換基、特にR^1～R^7は、別途示されない限り、上記で定義された通りである。さらに、別途明確に記載されない限り、全ての反応、反応条件、略語および記号は、有機化学における当業者に周知の意味を有する。

【００３８】

スキーム１：

【００３９】

【化４】



【００４０】

R^{5a}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである。R^8およびR^9は、独立してH、C_{1-6}アルキル、テトラヒドロフラニルおよびヒドロキシC_{1-6}アルキルから選択され、またはR^8およびR^9は、それらが結合している窒素原子と一緒に３～７員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、ピロリジニルおよびモルホリニル（それらに限定されないが）を形成しており、それは、さらにヒドロキシまたはハロゲンで１回または２回置換されていることができる。Ｘは、ハロゲンである。

【００４１】

スキーム１において示されたように、本発明の化合物の合成は、二環式化合物ＩＩから開始し、それは、ヨウ素化試薬、例えばＮ－ヨードスクシンイミドで処理されてヨウ化物ＩＩＩを与えた。ボロン酸ピナコールエステルＩＶは、既知の手順（Bethel, P. A. et al. Tetrahedron 2012, 68, 5434）に従って、ヨウ化物ＩＩＩをグリニャール試薬、例えばｉＰｒＭｇＣｌおよびボロン酸エステル、例えばｉＰｒＯＢＰｉｎと反応させることにより調製された。中間体Ｖは、ボロン酸ピナコールエステルＩＶの酸化試薬、例えばｍＣＰＢＡを用いた酸化から調製された。中間体Ｖは、塩基性条件、例えばＮａＨまたはｔ－ＢｕＯＫにおいてアルキルハライドR^4Xを用いてアルキル化され、酸性条件、例えばＨ

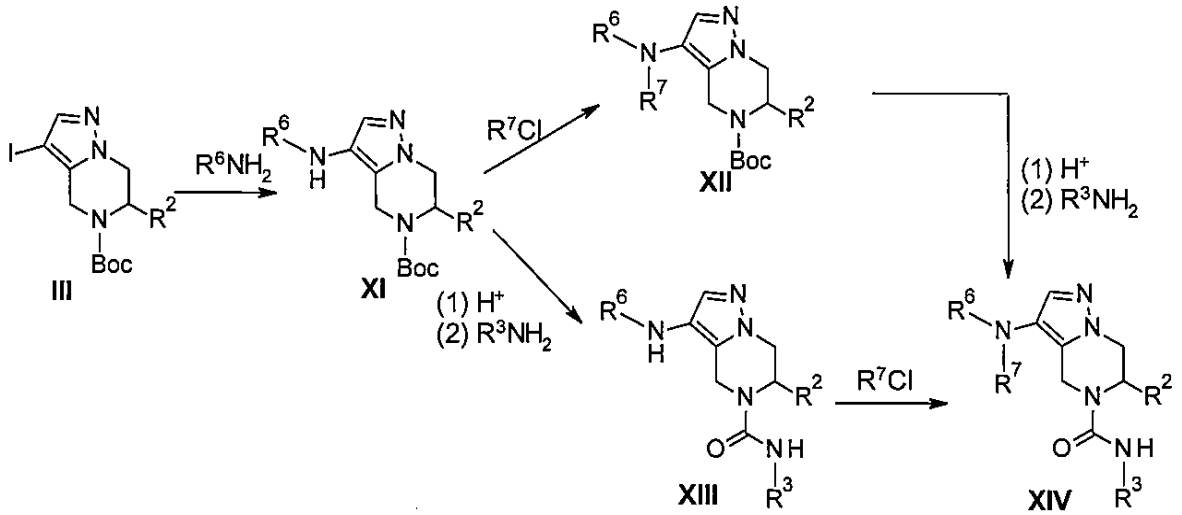
Ｃｌ／ＥｔＯＡｃまたはＴＦＡ／ＤＣＭにおいて脱保護され、続いてホスゲン等価体、例えばトリホスゲンおよびカルボニルジイミダゾールの存在下でアミンR^3NH_2を用いる尿素形成が行われ、最終化合物ＶＩが得られた。前記の尿素形成反応において、適切なイソシアネートまたはフェニルカルバメートも、適用された（Padiya, K. J. et al. Org Lett. 2012, 14, 2814およびその中で引用されている参考文献）。一方で、銅は、硫黄と共にヨウ化物ＩＩＩのカップリング反応を触媒してジスルフィド中間体を与え、それは、還元試薬、例えばNBH_4により還元されて中間体ＶＩＩを与えた。中間体ＶＩＩは、アルキルハライド$R^{5a}X$によりアルキル化され、続いて酸化試薬、例えばｍＣＰＢＡにより酸化されて中間体ＶＩＩＩを与え、それは、次いでＢｏｃ脱保護、次いで上記で言及された適切な尿素形成法の使用により最終化合物ＩＸへと変換された。さらに、ヨウ化物ＩＩＩの塩基、例えばｎ－ＢｕＬｉによる処理は、有機金属種を形成し、続いてSO_2およびNCSと反応してスルホニルクロリド中間体を与え、次いでそれが、アミンHNR^8R^9と縮合させられて中間体Ｘを与えた。中間体Ｘは、上記で言及された適切な尿素形成法を用いることにより最終化合物ＸＩへと変換された。

【００４２】

スキーム２：

【００４３】

【化５】



【００４４】

最終化合物ＸＩＩＩおよびＸＩＶの合成が、スキーム２において示されている。銅は、ヨウ化物ＩＩＩのアミンまたはアミドR^6NH_2とのカップリング反応を触媒して中間体ＸＩを与え、それは、上記で言及された適切な尿素形成法を用いることにより最終化合物ＸＩＩＩへと変換された。R^6NH_2がアミンである場合、化合物ＸＩＩＩは、さらにアシルクロリドまたはスルホニルクロリドR^7Clとの縮合により最終化合物ＸＩＶへと変換された。あるいは、R^6NH_2がアミンである場合、中間体ＸＩは、まずアシルクロリドまたはスルホニルクロリドR^7Clと反応して中間体ＸＩＩを与え、次いでそれが、上記で言及された適切な尿素形成法を用いることにより最終化合物ＸＩＶへと変換された。

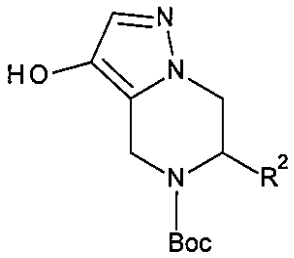
【００４５】

本発明は、以下の反応を含む、式（Ｉ）の化合物の調製のためのプロセスにも関し：

（ａ）式（Ｖ）の化合物

【００４６】

【化６】



(V)

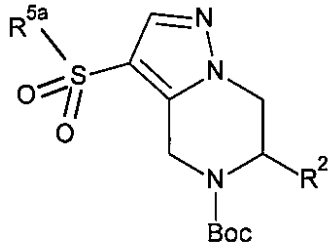
【００４７】

のアルキルハライドR^4Xおよび酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；

（ｂ）式（ＶＩＩＩ）の化合物

【００４８】

【化７】



(VIII)

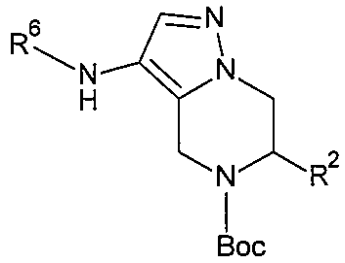
【００４９】

の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；

（ｃ）式（ＩＸ）の化合物

【００５０】

【化８】



(IX)

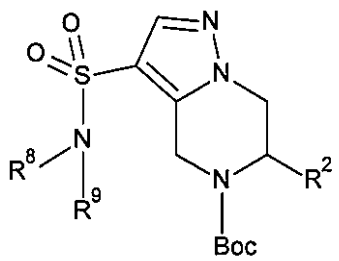
【００５１】

の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；

（ｄ）式（Ｘ）の化合物

【００５２】

【化９】



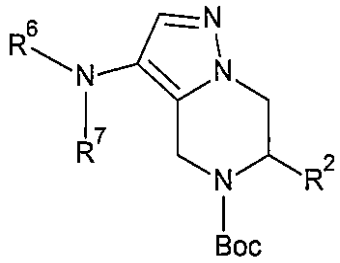
(X)

【００５３】

の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
（ｅ）式（ＸＩＩ）の化合物

【００５４】

【化１０】



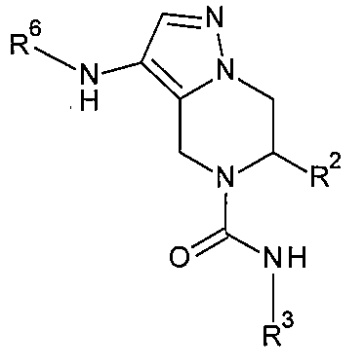
(XII)

【００５５】

の酸との反応、続いてホスゲン等価体の存在下でのアミンR^3NH_2を用いる尿素形成；
（ｆ）式（ＸＩＩＩ）の化合物

【００５６】

【化１１】



(XIII)

【００５７】

のアシルクロリドまたはスルホニルクロリドR^7Clとの反応；

式中、R^1～R^7は、上記で定義されており；R^{5a}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、ヒドロキシC_{3-7}シクロアルキル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり；R^8およびR^9は、独立してH、C_{1-6}アルキル、テトラヒドロフラニルおよびヒドロキシC_{1-6}アルキルから選択され、またはR^8およびR^9は、それらが結合している窒素原子と一緒に３～７員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、ピロリジニルおよびモルホリニル（それらに限定されないが）を形成しており、それは、さらにヒドロキシまたはハロゲンで１回または２回置換されていることができ；Ｘは、ハロゲンである。

【００５８】

工程（ａ）において、アルキルハライドR^4Xは、例えば２－ヨードプロパンであることができる。

工程（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）および（ｅ）において、酸は、例えばＥｔＯＡｃ中ＨＣｌおよびＤＣＭ中ＴＦＡであることができ；ホスゲン等価体は、例えばトリホスゲンおよびカルボニルジイミダゾールであることができる。

【００５９】

工程（ｆ）において、アシルクロリドまたはスルホニルクロリドR^7Clは、例えばシクロペンタンカルボニルクロリドおよび２－メトキシエタンスルホニルクロリドであることができる。

【００６０】

上記のプロセスに従って製造された場合の式（Ｉ）の化合物も、本発明の対象である。

医薬組成物および投与

別の態様は、本発明の化合物および療法的に不活性なキャリヤー、希釈剤または賦形剤を含有する医薬組成物または医薬品、ならびに本発明の化合物を用いてそのような組成物および医薬品を調製する方法を提供する。一例において、式（Ｉ）の化合物は、周囲温度において適切なｐＨで、そして所望の程度の純度で、生理的に許容可能なキャリヤー、すなわち用いられる投与量および濃度において受容者に非毒性であるキャリヤーと共に混合することにより、生薬（ｇａｌｅｎｉｃａｌ）投与形態中に配合することができる。配合物のｐＨは、主に化合物の特定の使用および濃度に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲である。一例において、式（Ｉ）の化合物は、酢酸緩衝液中でｐＨ５において配合される。別の態様において、式（Ｉ）の化合物は、無菌である。化合物は、例えば固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥された配合物として、または水溶液として保管することができる。

【００６１】

組成物は、良好な医療行為と両立する様式で配合、投薬および投与される。これに関連して考慮される要因は、治療されている特定の障害、治療されている特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達の部位、投与の方法、投与のスケジュール、および医師に既知の他の要因を含む。投与されるべき化合物の“有効量”は、そのような考慮すべき事柄により左右されると考えられ、血清ＨＢＶ　ＤＮＡレベルの抑制、またはＨＢｅＡｇのＨＢｅＡｂへのセロコンバージョン、またはＨＢｓＡｇの喪失、またはアラニンアミノトランスフェラーゼレベルの正常化および肝臓組織像における改善に必要な最小量である。例えば、そのような量は、正常細胞または全体としての哺乳類に毒性である量未満であり得る。

【００６２】

一例において、用量あたりの非経口的に投与される本発明の化合物の薬学的に有効な量は、１日あたり約０．０１～１００ｍｇ／患者の体重１ｋｇ、あるいは約０．１～２０ｍｇ／患者の体重１ｋｇの範囲であると考えられ、用いられる化合物の典型的な初期範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日であろう。別の態様において、経口単位剤形、例えば錠剤およびカプセルは、約０．１～約１０００ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【００６３】

本発明の化合物は、経口、局所（バッカルおよび舌下を含む）、直腸、経膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内および硬膜外ならびに鼻内、そして局所治療に関して所望される場合は病巣内投与を含む、あらゆる適切な手段により投与することができる。非経口注入は、筋内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与を含む。

【００６４】

本発明の化合物は、あらゆる好都合な投与形態、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散剤、懸濁液、シロップ、スプレー、坐剤、ゲル、エマルジョン、パッチ等で投与することができる。そのような組成物は、医薬製剤において一般的に用いられている成分、例えば希釈剤、キャリヤー、ｐＨ調節剤、甘味料、増量剤およびさらなる有効薬剤を含有することができる。

【００６５】

典型的な配合物は、本発明の化合物およびキャリヤーまたは賦形剤を混合することにより調製される。適切なキャリヤーおよび賦形剤は、当業者には周知であり、例えばAnsel, Howard C., et al., Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000;およびRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005において詳細に記載されている。配合物は、１種類以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤（ｏｐａｑｕｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味料、芳香剤、香味料、希釈剤および薬物（すなわち本発明の化合物またはその医薬組成物）の優雅な体裁（ｅｌｅｇａｎｔ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ）を提供する、

または医薬製品（すなわち医薬品）の製造を助けるための他の既知の添加剤も含むことができる。

【００６６】

適切な経口剤形の例は、約３０ｍｇ～９０ｍｇの無水ラクトース、約５ｍｇ～４０ｍｇのクロスカルメロースナトリウム、約５ｍｇ～３０ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）Ｋ３０および約１ｍｇ～１０ｍｇのステアリン酸マグネシウムと共に調合された約０．１ｍｇ～１０００ｍｇの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末状の成分が、まず一緒に混合され、次いでＰＶＰの溶液と混合される。結果として得られた組成物は、従来の設備を用いて乾燥され、顆粒化されてステアリン酸マグネシウムと混合され、圧縮されて錠剤形態にすることができる。エアロゾル配合物の一例は、本発明の化合物、例えば５ｍｇ～４００ｍｇを適切な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝液中で溶解させ、所望であれば等張化剤（ｔｏｎｉｃｉｆｉｅｒ）、例えば塩化ナトリウムのような塩を添加することにより調製することができる。溶液は、例えば不純物および混入物を除去するために０．２ミクロンフィルターを用いて濾過することができる。

【００６７】

従って、一態様は、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を含む。さらなる態様は、式（Ｉ）の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能なキャリヤーまたは賦形剤と一緒に含む医薬組成物を含む。

【００６８】

適応症および治療の方法

本発明の化合物は、ＨＢＶのＤＮＡ合成を阻害し、ＨＢＶのＤＮＡレベルを低減することができる。従って、本発明の化合物は、ＨＢＶ感染の治療または予防に有用である。

【００６９】

本発明は、ＨＢＶ感染の治療または予防のための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

ＨＢＶ感染に関連する疾患の治療または予防において有用な医薬品の調製のための式（Ｉ）の化合物の使用は、本発明の対象である。

【００７０】

本発明は、特にＨＢＶ感染の治療または予防のための医薬品の調製のための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

別の態様は、ＨＢＶ感染の治療または予防のための方法を含み、その方法は、有効量の式（Ｉ）の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【実施例】

【００７１】

本発明は、以下の実施例への参照により、より完全に理解されるであろう。しかし、それらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

本明細書で用いられる略語は、以下の通りである：

ＤＩＰＥＡ：　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＣＭ：　ジクロロメタン

ＤＭＡｃ：　Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＡＰ：　４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＦ：　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：　ジメチルスルホキシド

ＥＡまたはＥｔＯＡｃ：　酢酸エチル

EC_{50}：　半数効果濃度

ＨＰＬＣ：　高速液体クロマトグラフィー

ｉＰｒＯＢＰｉｎ：　２－イソプロピル－４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン

ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー－質量分析

ｍＣＰＢＡ：　メタ－クロロペルオキシ安息香酸
ｍｉｎ（ｓ）：　分
ＭＳ：　質量分析
ＭｓＣｌ：　メタンスルホニルクロリド
ＮＣＳ：　Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＩＳ：　Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＰＥ：　石油エーテル
ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ：　分取高速液体クロマトグラフィー
ｐｒｅｐ－ＴＬＣ：　分取薄層クロマトグラフィー
ＳＦＣ：　超臨界流体クロマトグラフィー
ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ：　２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル
ＴＥＡ：　トリメチルアミン
ＴＦＡ：　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ：　テトラヒドロフラン
$Pd_2(dba)_3$：　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
ｐｇＲＮＡ：　プレゲノムＲＮＡ
ｑＰＣＲ：　定量ポリメラーゼ連鎖反応
ｖ／ｖ　体積比

一般的実験条件

中間体および最終化合物は、以下の機器の１つを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製された：ｉ）Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ１システムおよびＱｕａｄ　１２／２５カートリッジモジュール。ｉｉ）ＩＳＣＯ　ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランドおよび細孔径：ｉ）ＫＰ－ＳＩＬ　６０Å、粒径：４０～６０μｍ；ｉｉ）ＣＡＳ登録番号：シリカゲル：６３２３１－６７－４、粒径：４７～６０ミクロンシリカゲル；ｉｉｉ）Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｈａｉｙａｎｇ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，ＬｔｄからのＺＣＸ、細孔：２００～３００または３００～４００。

【００７２】

中間体および最終化合物は、ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラムまたはＳｕｎＦｉｒｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラムを用いる逆相カラム上での分取ＨＰＬＣにより精製された。Ｗａｔｅｒｓ　ＡｕｔｏＰ精製システム（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８、３０×１００ｍｍ、試料マネージャー２７６７、ポンプ２５２５、検出器：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱおよびＵＶ　２４８７、溶媒系：アセトニトリルおよび水中０．１％水酸化アンモニウム）。ＳＦＣキラル分離に関して、中間体は、キラルカラム（Ｄａｉｃｅｌ　ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、５μｍ、３０×２５０ｍｍ）により、Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＳＦＣ－Ｍｕｌｔｉｇｒａｍ　ＩＩＩシステム、溶媒系：９５％CO_2および５％ＩＰＡ（ＩＰＡ中０．５％ＴＥＡ）、背圧１００ｂａｒ、検出ＵＶ@２５４ｎｍを用いて分離された。

【００７３】

化合物のＬＣ／ＭＳスペクトルは、ＬＣ／ＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ（商標）Ａｌｌｉａｎｃｅ　２７９５－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ）を用いて得られ、ＬＣ／ＭＳ条件は、以下の通りであった（分析時間６分間）：

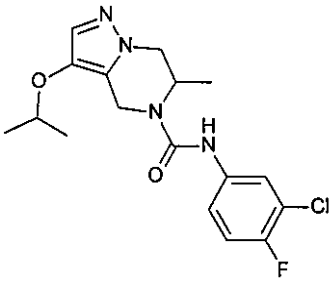
酸性条件：Ａ：H_2O中０．１％ギ酸；Ｂ：アセトニトリル中０．１％ギ酸；
塩基性条件：Ａ：H_2O中０．１％NH_3・H_2O；Ｂ：アセトニトリル；
中性条件：Ａ：H_2O；Ｂ：アセトニトリル。

【００７４】

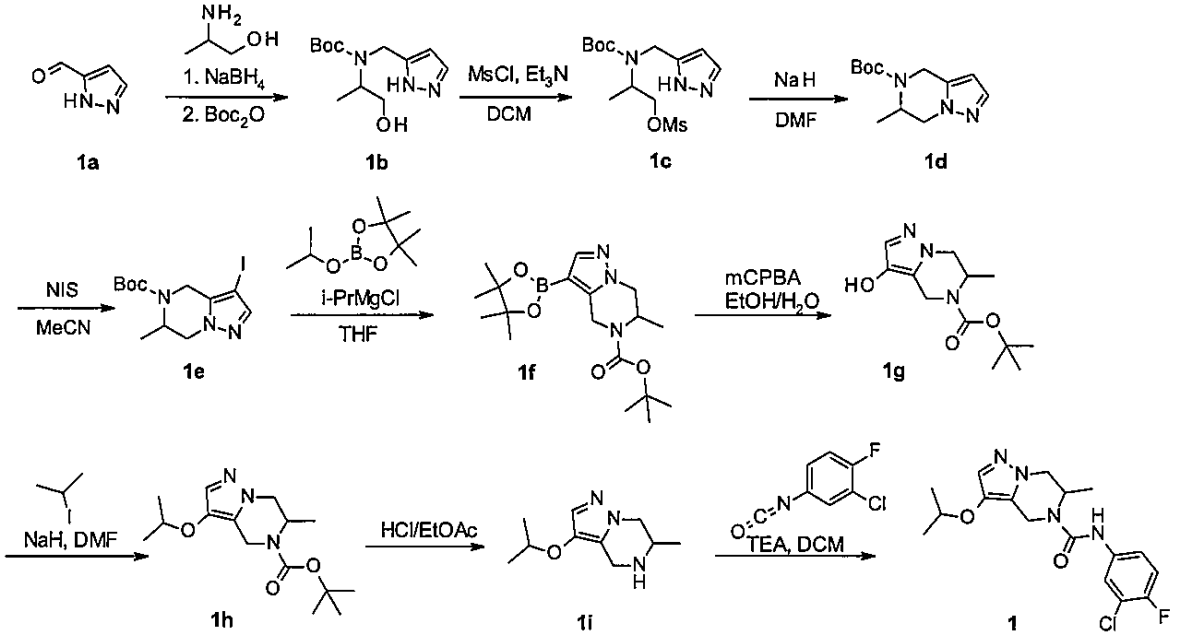
質量スペクトル（ＭＳ）：一般に親質量を示すイオンのみが報告され、別途記載されない限り、引用される質量イオンは、正質量イオン$(MH)^+$である。

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００ＭＨｚを用いて得られた。

【００７５】
マイクロ波支援反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ　Ｓｉｘｔｙマイクロ波合成装置において実施された。
空気に感受性の試薬を含む全ての反応は、アルゴン雰囲気下で実施された。試薬は、別途言及されない限り、商業的供給業者から受け取られたままでそれ以上の精製なしで使用された。
【００７６】
以下の実施例は、本発明の意味を説明することが意図されているが、本発明の意味の範囲内の限定を表すことは決してないはずである。
調製例
本発明は、以下の実施例の参照により、より完全に理解されるであろう。しかし、それらは、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。
【００７７】
実施例１：
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド
【００７８】
【化１２】



【００７９】
表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：
【００８０】
【化１３】



【００８１】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）カルバメート（化合物１ｂ）の調製

１Ｈ－ピラゾール－５－カルバルデヒド（化合物１ａ、５４．０ｇ、５６２．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中における溶液に、２－アミノプロパン－１－オール（４１．２ｇ、６７５．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。$NaBH_4$（２５．９ｇ、６７５．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物をさらに１時間撹拌した後、H_2O（３００ｍＬ）およびBoc_2O（１４７．１ｇ、６７５．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、結果として得られた混合物を室温でさらに１２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％ＭｅＯＨで溶離）により精製すると、化合物１ｂ（８０ｇ）が無色の油として得られた。^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.30 - 6.07 (m, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 4.33 - 3.99 (m, 1H), 3.74 - 3.47 (m, 2H), 1.54 - 1.27 (m, 9H), 1.12 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【００８２】

工程２：２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）アミノ］プロピル　メタンスルホネート（化合物１ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）カルバメート（化合物１ｂ、８０．０ｇ、１１７．２ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１００．５ｇ、９９５．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８００ｍＬ）中における混合物に、ＭｓＣｌ（５７．３ｇ、４９７．８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。結果として得られた反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで水（５００ｍＬ）およびブライン（ｂｒｉｎｅ）（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を濃縮すると、化合物１ｃ（１００ｇ、粗製）が得られ、それを直接次の工程において用いた。

【００８３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｄ）の調製

２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）アミノ］プロピル　メタンスルホネート（化合物１ｃ、１００．０ｇ、３１３．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１Ｌ）中における溶液にＮａＨ（１５．０ｇ、３７６．２ｍｍｏｌ）を０℃で一部ずつ添加した。次いで反応混合物を室温で１２時間撹拌し、水（２Ｌ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で２回抽出した。有機層を合わせて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％～８０％ＥｔＯＡｃで溶離）により精製すると、化合物１ｄ（１８．０ｇ）が無色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$): 238。^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.23 - 1.10 (m, 3H)。

【００８４】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｅ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｄ、３．３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）のCH_3CN（４０ｍＬ）中における溶液に、ＮＩＳ（５．０ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％～８０％ＥｔＯＡｃで溶離）により精製すると、化合物１ｅ（４．８ｇ）が白色固体として得られた。

【００８５】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｆ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｅ、３．０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０．０ｍｌ）中における溶液にｉ－ＰｒＭｇＣｌ（１２．４ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、その溶液に２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４．６１ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl（１０．０ｍＬ）で停止させ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、粗生成物が得られ、それをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～１０：１で溶離）により精製すると、化合物１ｆ（２．５ｇ）が白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 364。

【００８６】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｇ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｆ、１．０ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）のH_2O／ＥｔＯＨ（１２ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／２）中における溶液に、ｍＣＰＢＡ（４７６．９ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌し、次いで水性Na_2SO_3で停止させ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせてブライン（ｂｉｎｅ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１で溶離）により精製すると、化合物１ｇ（４８０．０ｍｇ）が黄色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$): 254。

【００８７】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル　３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｈ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｇ、１５０．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（１５１ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍＬ）中における溶液に、ＮａＨ（３５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで水（５ｍＬ）で停止させ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１で溶離）により精製すると、化合物１ｈ（１２０．０ｍｇ）が黄色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$): 296。

【００８８】

工程８：３－イソプロポキシ－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１ｉ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｈ、１２０．０ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５．０ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで濃縮すると、化合物１ｉ（１００．０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS ($M+H^+$): 196。

【００８９】

工程９：Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロポキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１）の調製

３－イソプロポキシ－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１ｉ、７０．０ｍｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８２．

４ｍｇ、０．８１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中における溶液に、２－クロロ－１－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（７９．７ｍｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１（５５．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 367。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.62 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.41 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 4.06 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

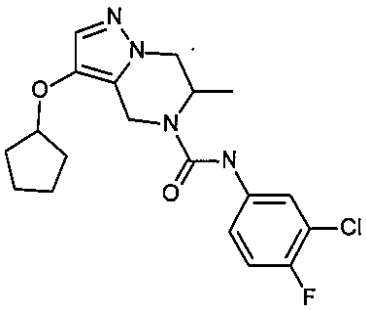
【００９０】

実施例２：

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペントキシ）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【００９１】

【化１４】



【００９２】

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペントキシ）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２）の調製：

表題化合物は、実施例１の調製に類似して、２－ヨードプロパンの代わりにヨードシクロペンタンを用いることにより調製された。実施例２（３２ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 393。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.63 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.41 (d, J=16.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=4.2, 12.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=1.1, 12.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 6H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

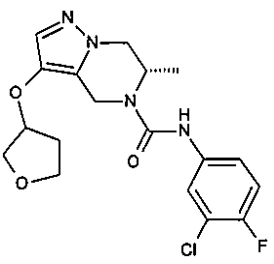
【００９３】

実施例３：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【００９４】

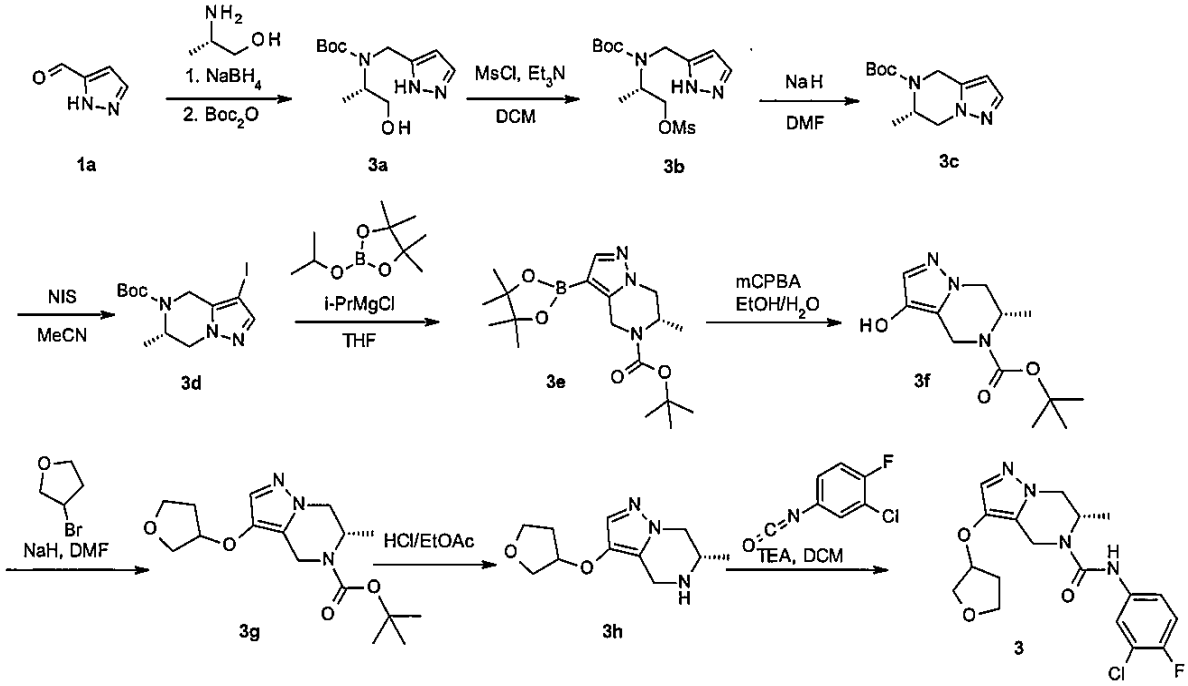
【化１５】



【００９５】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【００９６】
【化１６】

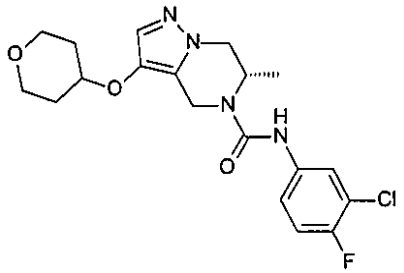


【００９７】
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヒドロキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｆ）の調製
化合物３ｆは、化合物１ｇの調製に類似して、２－アミノプロパン－１－オールの代わりに（２Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オールを用いることにより調製された。化合物３ｆ（７０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 254。
【００９８】
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｇ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヒドロキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｆ、７０．０ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）および３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）（６２．７ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．０ｍｌ）中における溶液に、ＮａＨ（１６．６ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで水（５．０ｍＬ）で停止させ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１で溶離）により精製すると、化合物３ｇ（５０．０ｍｇ）が黄色の油として得られた。LCMS (M+H$^+$): 324。
【００９９】
（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物３ｈ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｇ、５０．０ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮すると、化合物３ｈ（３０．０ｍｇ、粗製）が得られ、それを精製せずに直接次の工程において用いた。LCMS (M+H$^+$): 224。

【０１００】
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３）の調製
（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物３ｈ、３０．０ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３５．４ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中における溶液に、２－クロロ－１－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（３９．１ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例３（８．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 395。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.63 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.42 (d, J=16.3 Hz, 0.5H), 4.41 (d, J=16.3 Hz, 0.5H), 4.22 (dd, J=4.3, 12.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【０１０１】
実施例４：
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１０２】
【化１７】

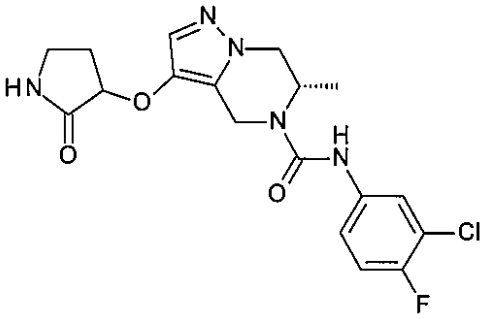


【０１０３】
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルオキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例４）の調製：
表題化合物は、実施例３の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに４－ブロモテトラヒドロピラン（４－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｐｙｒａｎ）を用いることにより調製された。実施例４（２０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 409。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.93 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.31 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.03 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.83 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【０１０４】
実施例５：
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）オキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１０５】

【化１８】



【０１０６】

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）オキシ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例５）の調製：

表題化合物は、実施例３の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに３－ブロモピロリジン－２－オンを用いることにより調製された。実施例５（２０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 408。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 0.5 H), 8.91 (s, 0.5 H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.3, 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.33 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.33 - 3.09 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.0 Hz, 1.5 H), 1.08 (d, J=6.0 Hz, 1.5H)。

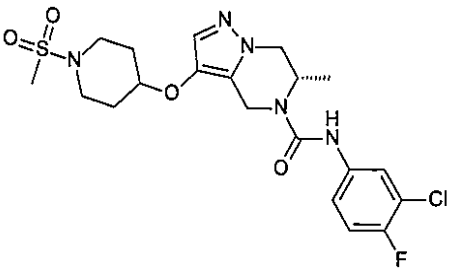
【０１０７】

実施例６：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［（１－メチルスルホニル－４－ピペリジル）オキシ］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１０８】

【化１９】

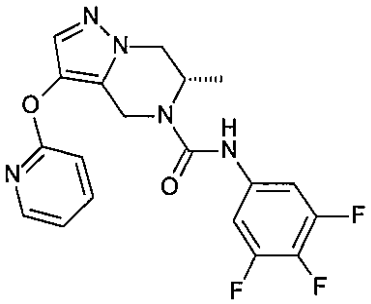


【０１０９】

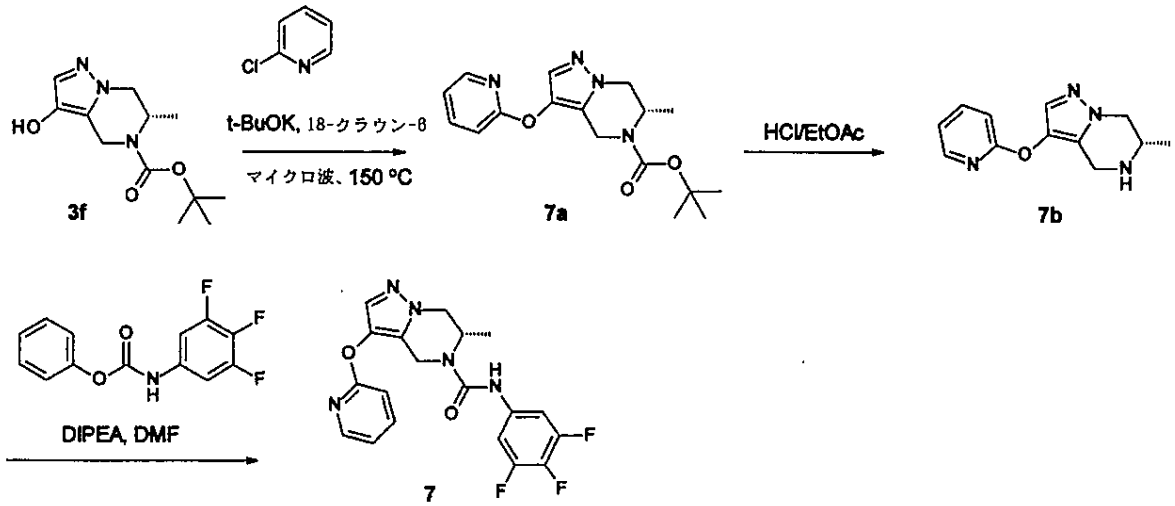
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［（１－メチルスルホニル－４－ピペリジル）オキシ］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例６）の調製：

表題化合物は、実施例３の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに４－ブロモ－１－メチルスルホニル－ピペリジンを用いることにより調製された。実施例６（２０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 486。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 7.78 (dd, J=2.5, 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.94 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.45 - 3.35, (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【０１１０】
実施例７：
（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド
【０１１１】
【化２０】



【０１１２】
表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：
【０１１３】
【化２１】



【０１１４】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物７ａ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヒドロキシ－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｆ、５０．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の２－クロロピリジン（１．０ｍＬ）および１８－クラウン－６（２６．４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）中における溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（４４．８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１５０℃でマイクロ波の下で３０分間撹拌し、次いで溶媒を除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物７ａ（２０．０ｍｇ）が黄色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$): 331。
【０１１５】
工程２：（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物７ｂ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物７ａ、２０．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣ

ｌ／ＥｔＯＡｃ（５．０ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去すると、化合物７ｂ（１６．１ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 231。

【０１１６】

工程３：（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例７）の調製

（６Ｓ）－６－メチル－３－（２－ピリジルオキシ）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物７ｂ、１６．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（３１．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）およびフェニル　Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（２３．９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を４０℃で２時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例７（９．３ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 404。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 - 9.11 (m, 1H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, J=6.5, 10.8 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.89 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.13 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

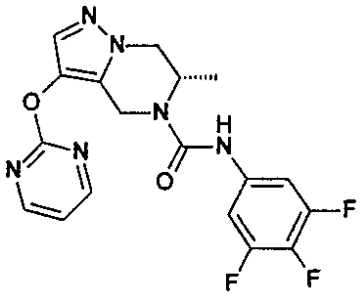
【０１１７】

実施例８：

（６Ｓ）－６－メチル－３－ピリミジン－２－イルオキシ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１１８】

【化２２】



【０１１９】

（６Ｓ）－６－メチル－３－ピリミジン－２－イルオキシ－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例８）の調製：

表題化合物は、実施例３の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに２－クロロピリミジンを用いることにより調製された。実施例８（３．４ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 405。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.6, 10.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J=4.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.91 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

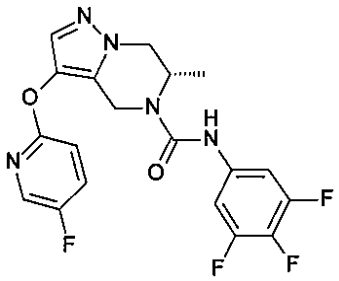
【０１２０】

実施例９：

（６Ｓ）－３－［（５－フルオロ－２－ピリジル）オキシ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１２１】

【化２３】



【０１２２】

（６Ｓ）－３－［（５－フルオロ－２－ピリジル）オキシ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例９）の調製：

表題化合物は、実施例３の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに　２，５－ジフルオロピリジンを用いることにより調製された。実施例９（１０．４ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 422。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.16 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=3.1, 7.9, 9.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, J=6.5, 10.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=3.5, 9.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.89 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.14 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

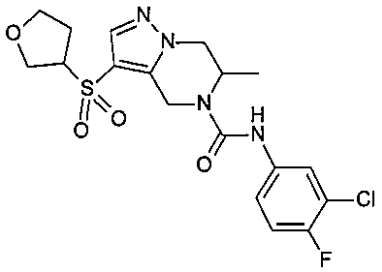
【０１２３】

実施例１０：

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１２４】

【化２４】

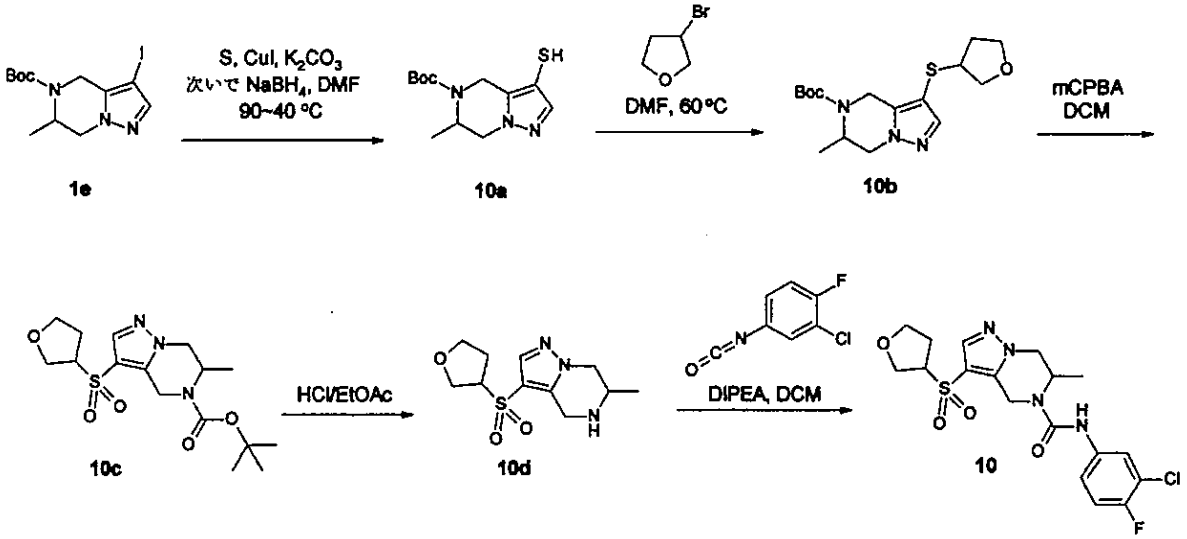


【０１２５】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０１２６】

【化２５】



【０１２７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１ｅ、１．１ｇ、３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中における溶液に、硫黄（０．２９ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５７．０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．８３ｇ、６．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１２時間で撹拌し、次いで０℃に冷却した。その溶液に、$NaBH_4$（０．３４ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、４０℃で５時間撹拌し、直接次の工程において用いた。

【０１２８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ｂ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ａ、２６９．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中における粗製の溶液に、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）（１５０．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。６０℃で２時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物１０ｂ（６０．０ｍｇ）が無色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$):340。

【０１２９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ｂ、６０．０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ｍＣＰＢＡ（１００．１ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、室温で２時間撹拌し、次いで亜硫酸ナトリウム水溶液の添加により停止させた。反応混合物をＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、化合物１０ｃ（６０．０ｍｇ）が無色の油として得られた。

【０１３０】

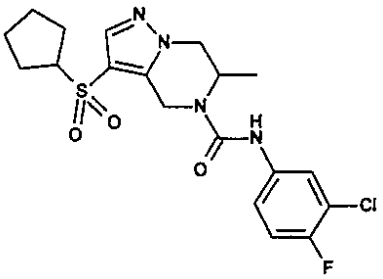
工程４：６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，７

－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１０ｄ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１０ｃ、６０．０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、化合物１０ｄ（４９．７ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。

【０１３１】
工程５：Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１０）の調製
６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１０ｄ、４０．０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５０．７ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中における溶液に、２－クロロ－１－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（２４．７ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。その混合物を、室温で３０分間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１０（１４ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 443。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, J=2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 5.28 (d, J=18.3 Hz, 0.5H), 5.27 (d, J=18.3 Hz, 0.5H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J=18.2 Hz, 0.5H), 4.50 (d, J=18.2 Hz, 0.5H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.7 Hz, 1.5H), 1.14 (d, J=6.7 Hz, 1.5H)。

【０１３２】
実施例１１：
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１３３】
【化２６】



【０１３４】
Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１１）の調製：
表題化合物は、実施例１０の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりにブロモシクロペンタンを用いることにより調製された。実施例１１（４７ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 441。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J=2.6, 6.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=2.6, 4.3, 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.27 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.49 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.76 (quin, J=7.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 4H)

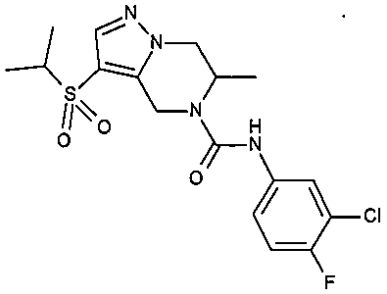
, 1.68 - 1.52 (m, 4H), 1.15 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【０１３５】

実施例１２：Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１３６】

【化２７】



【０１３７】

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１２）の調製：

表題化合物は、実施例１０の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに２－ブロモプロパンを用いることにより調製された。実施例１２（５０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 415。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, J=2.6, 6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.25 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.46 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.36 (五重線, J=6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

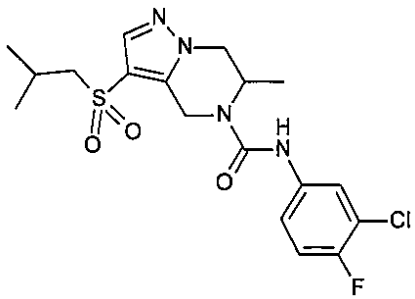
【０１３８】

実施例１３：

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソブチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１３９】

【化２８】



【０１４０】

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－イソブチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１３）の調製：

表題化合物は、実施例１０の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに１－ブロモ－２－メチル－プロパンを用いることにより調製された。実施例１３（３４ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 429。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (dd, J=2.5, 6.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=2.6, 4.3, 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31

(m, 1H), 5.27 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J=18.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.23 (dd, J=2.9, 6.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J=2.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J=2.6 Hz, 3H)。

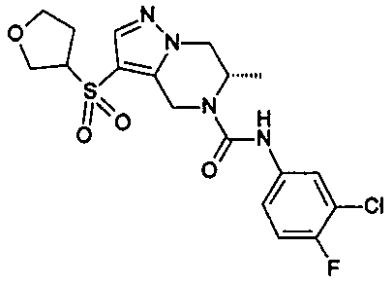
【０１４１】

実施例１４：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１４２】

【化２９】

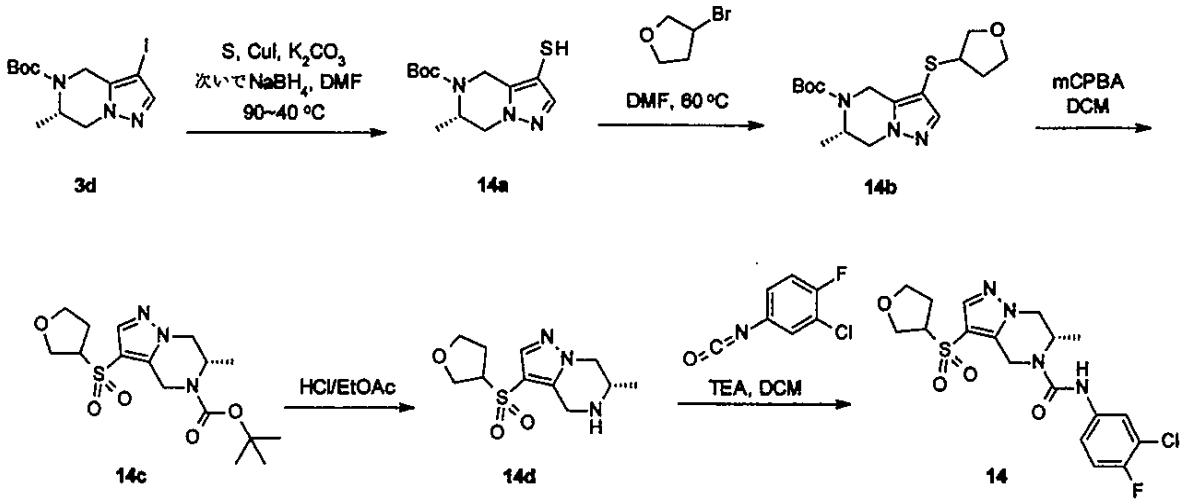


【０１４３】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された:

【０１４４】

【化３０】



【０１４５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｄ、１．５ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．０ｍＬ）中における溶液に、Ｓ（０．４ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（７７．８３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．１４ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を９０℃で１２時間、出発物質が消費されるまで撹拌した。$NaBH_4$（０．４７ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、結果として得られた混合物を４０℃で１２時間撹拌した。化合物１４ａが、ＬＣＭＳにより検出された。反応混合物をN_2下で保管し、直接次の工程において用いた。LCMS (M+H$^+$):270。

【０１４６】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ｂ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ａ、９００．０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．０ｍＬ）中における溶液に、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｒｔａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）（５０４．５ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を６０℃で１２時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、水（３０．０ｍＬ）により停止させ、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を合わせて水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物１４ｂ（０．３ｇ）が黄色の油として得られた。LCMS (M+H$^+$):340。
【０１４７】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ｃ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ｂ、３００．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中における溶液に、ｍＣＰＢＡ（４５５．６ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が消費されたことを示した。亜硫酸ナトリウム溶液（５．０ｍＬ）を添加し、混合物を、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、粗製の化合物１４ｃ（２００．０ｍｇ）が無色の油として得られた。LCMS (M+H$^+$):372。
【０１４８】
工程４：（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１４ｄ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ｃ、２００．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１０．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、粗製の化合物１４ｄ（１５０．０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られ、それを直接次の工程において用いた。
【０１４９】
工程５：（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１４）の調製
（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１４ｄ、３０．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５．０ｍＬ）中における溶液に、Et_3N（５０．５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）および２－クロロ－１－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（２０．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで溶媒を除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１４（１５．３ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 443。^{1}H NMR (メタノール-d_4, 400 MHz) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J=18.4 Hz, 0.5H), 5.33 (d, J=18.4 Hz, 0.5H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 4.33 - 4.41 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.25

(d, J=6.9, Hz, 3H)。

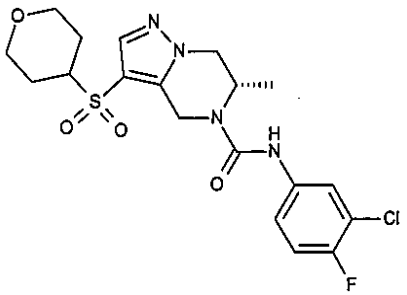
【０１５０】

実施例１５：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１５１】

【化３１】



【０１５２】

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－テトラヒドロピラン－４－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１５）の調製：

表題化合物は、実施例１４の調製に類似して、３－ブロモテトラヒドロフラン（３－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｆｕｒａｎ）の代わりに４－ブロモテトラヒドロピラン（４－ｂｒｏｍｏｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎｐｙｒａｎ）を用いることにより調製された。実施例１５（３７ｍｇ）が、灰白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 457。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, J=2.5, 6.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.16 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J=18.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.62 (d, J=18.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.01 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

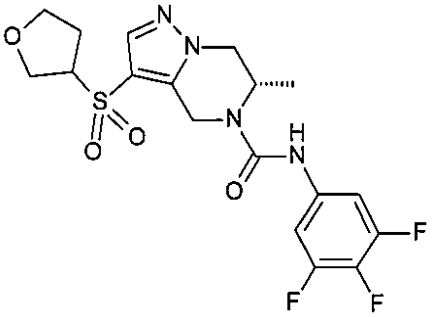
【０１５３】

実施例１６：

（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１５４】

【化３２】



【０１５５】

（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１６）の調製：

（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，

７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１４ｄ、２９．４ｍｇ　０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（５１．６ｍｇ　０．４０ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（１７．８ｍｇ　０．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中における溶液を、内部温度を０℃～５℃に維持しながら添加した。室温で２時間撹拌した後、３，４，５－トリフルオロアニリン（３０．０ｍｇ　０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中における溶液を添加した。結果として得られた混合物を、室温でさらに５時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１６（１２．６ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 445。^{1}H NMR (メタノール-d_4, 400MHz) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.27 (dd, J=10.3, 6.4 Hz, 2H), 5.34 (d, J=18.0 Hz, 0.5 H), 5.33 (d, J=18.0, 0.5H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.65 (d, J=18.1 Hz, 0.5H), 4.64 (d, J=18.1 Hz, 0.5H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.24 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.9, 1.1 Hz, 1.5H), 1.24 (d, J=6.9, 1.1 Hz, 1.5H)。

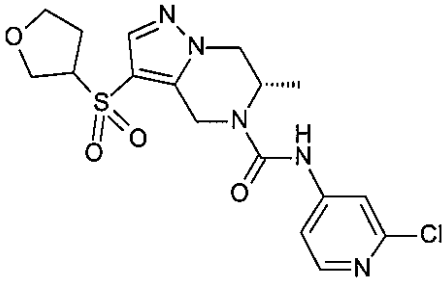
【０１５６】

実施例１７：

（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１５７】

【化３３】

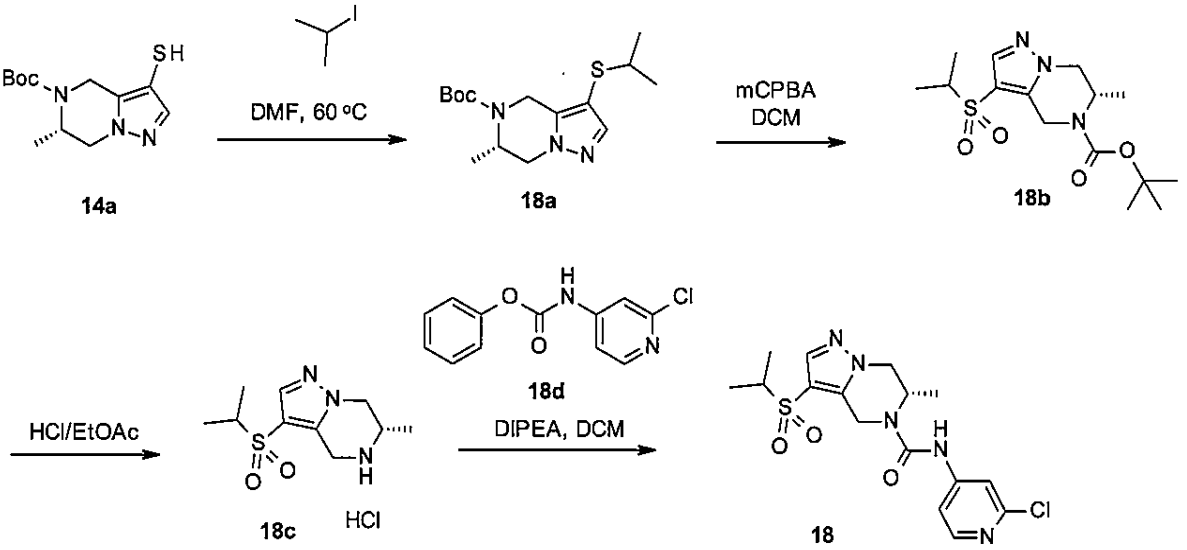


【０１５８】

（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１７）の調製：

２－クロロピリジン－４－アミン（２５．７ｍｇ　０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ピリジン（５１．６ｍｇ　０．４０ｍｍｏｌ）、次いでクロロギ酸フェニル（３７．６ｍｇ　０．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中における溶液を０℃で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで飽和NH_4Clにより停止させ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をＤＭＡｃ（３．０ｍＬ）中で溶解させ、それにＤＭＡｃ（２．０ｍＬ）中の（６Ｓ）－６－メチル－３－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１４ｄ、３０．０ｍｇ　０．１０ｍｍｏｌ）およびEt_3N（３０．３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１７（１８ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 426。^{1}H NMR (メタノール-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.15 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 0.5 H), 7.68 (s, 0.5 H), 7.47 (d, J=5.6 Hz, 0.5 H), 7.46 (d, J=5.6 Hz, 0.5 H), 5.39 (d, J=18.0 Hz, 0.5 H), 5.38 (d, J=18.0 Hz, 0.5 H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.70 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.9Hz, 1.5H), 1.27 (d, J=6.9Hz, 1.5H)。

【０１５９】
実施例１８：
（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド
表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：
【０１６０】
【化３４】



【０１６１】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－イソプロピルスルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１８ａ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ａ、６００．０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５．０ｍＬ）中における溶液に、２－ヨードプロパン（１７０．０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を、６０℃で１２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物１８ａ（２００．０ｍｇ）が黄色の油として得られた。LCMS (M+H$^+$):312。
【０１６２】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１８ｂ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－イソプロピルスルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１８ａ、２００．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中における溶液に、ｍＣＰＢＡ（３３２．５ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した。亜硫酸ナトリウム溶液（１０．０ｍＬ）を添加した。混合物を、ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、粗生成物（１５０．０ｍｇ）が無色の油として得られた。約７０．０ｍｇの粗生成物を、次の工程において用いて、その他の８０．０ｍｇを、分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物１８ｂ（５４ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 344。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.85 (s, 1H), 5.20 (d, J=18.7 Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.47 (d, J=18.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.31 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3H)。
【０１６３】

工程３：（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１８ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１８ｂ、７０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１０．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、粗製の化合物１８ｃ（６０．０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。

【０１６４】

工程４：（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１８）の調製

（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１８ｃ、３０．０ｍｇ ０．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、Et_3N（４４．５ｍｇ ０．４４ｍｍｏｌ）およびフェニル Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）カルバメート（化合物１８ｄ、３５．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例１８（９ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 398。^{1}HNMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.14 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J=18.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.65 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

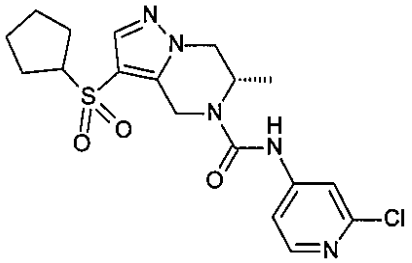
【０１６５】

実施例１９：

（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１６６】

【化３５】



【０１６７】

（６Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－４－ピリジル）－３－シクロペンチルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例１９）の調製：

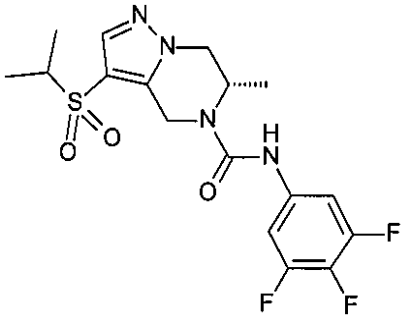
表題化合物は、実施例１８に類似して、２－ヨードプロパンの代わりに３－ブロモシクロペンタンを用いることにより調製された。実施例１９（１０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 424。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.13 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.0, 5.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J=18.2 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.67 (d, J=18.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.25 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.80 - 1.63 (m, 4H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【０１６８】

実施例２０：
（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１６９】

【化３６】



【０１７０】

（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２０）の調製：

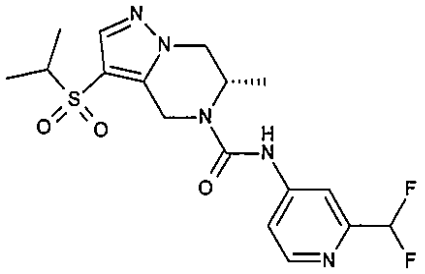
３，４，５－トリフルオロアニリン（３２．４ｍｇ　０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍｌ）中における溶液に、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（５６．８ｍｇ　０．４４ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２０．８ｍｇ　０．０７ｍｍｏｌ）を、内部温度を０℃～５℃に維持しながら添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１８ｃ、３０．０ｍｇ　０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、室温でさらに５時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例２０（１０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 417。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.32 (d, J=18.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.64 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【０１７１】

実施例２１：
（６Ｓ）－Ｎ－［２－（ジフルオロメチル）－４－ピリジル］－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１７２】

【化３７】

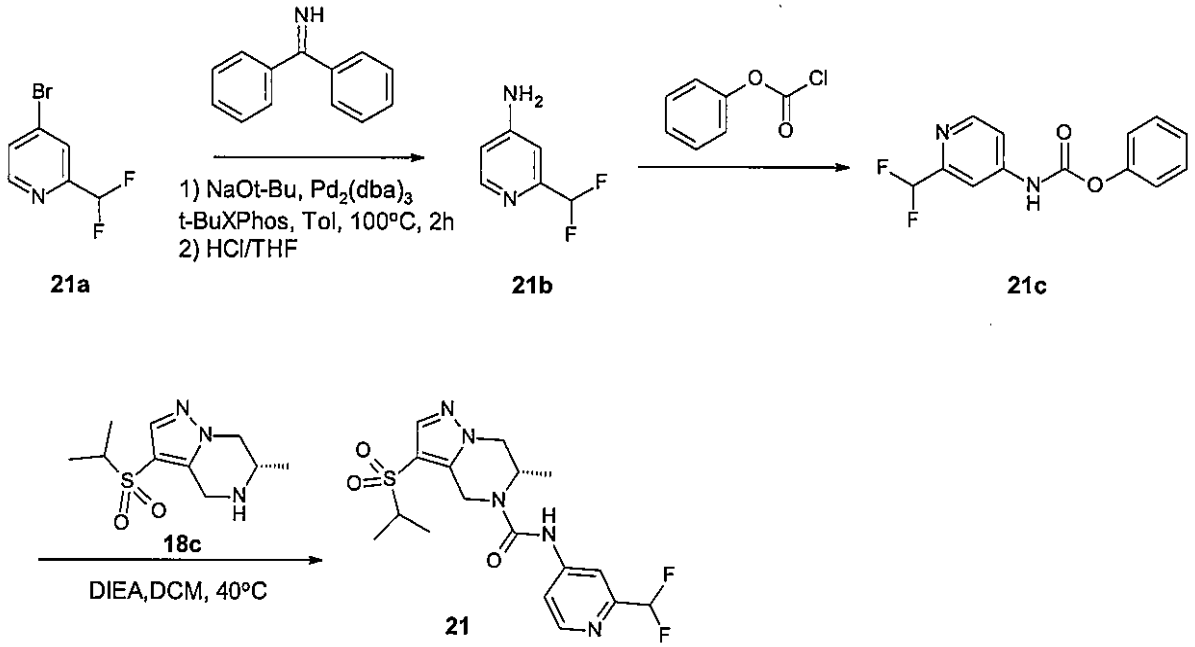


【０１７３】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０１７４】

【化３８】



【０１７５】

工程１：２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－アミン（化合物２１ｂ）の調製

４－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジン（化合物２１ａ、４１６ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびジフェニルメタンイミン（７２５ｍｇ、４ｍｍｏｌ）のトルエン（１５．０ｍＬ）中における溶液に、$Pd_2(dba)_3$（９１．６ｍｇ、１００μｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ（８４．９ｍｇ、２００μｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（５７７ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、窒素でフラッシュし、密封し、１００℃に加熱し、２時間撹拌した。次いで反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残留物をＴＨＦ（４．０ｍＬ）中で溶解させ、濃ＨＣｌ（０．５ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１時間撹拌し、次いで濃縮すると、粗製の化合物２１ｂ（６２０ｍｇ、粗製）が得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS ($M+H^+$):145。

【０１７６】

工程２：フェニル　Ｎ－［２－（ジフルオロメチル）－４－ピリジル］カルバメート（化合物２１ｃ）の調製

２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－アミン（化合物２１ｂ、６２０ｍｇ、粗製）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７５４ｍｇ、１．０ｍＬ、５．８３ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸フェニル（３１３ｍｇ、２５１μＬ、２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、化合物２１ｃ（２６４ｍｇ）が褐色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$):265。

【０１７７】

工程３：（６Ｓ）－Ｎ－［２－（ジフルオロメチル）－４－ピリジル］－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２１）の調製：

（６Ｓ）－３－イソプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物１８ｃ、３６ｍｇ、１５０μｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（３７７ｍｇ、０．５ｍＬ、２．９２ｍｍｏｌ）およびフェニル　（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－４－イル）カルバメート（化合物２１ｃ、４７．６ｍｇ、１８０μｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、室温で一夜撹拌し、次いで直接分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例２１（３９ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 414。^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d

)δppm 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 6.60 (t, J=55.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.65 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=4.5, 13.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.20 (五重線, J=6.8 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

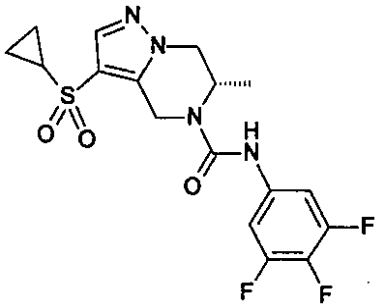
【０１７８】

実施例２２：

（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１７９】

【化３９】

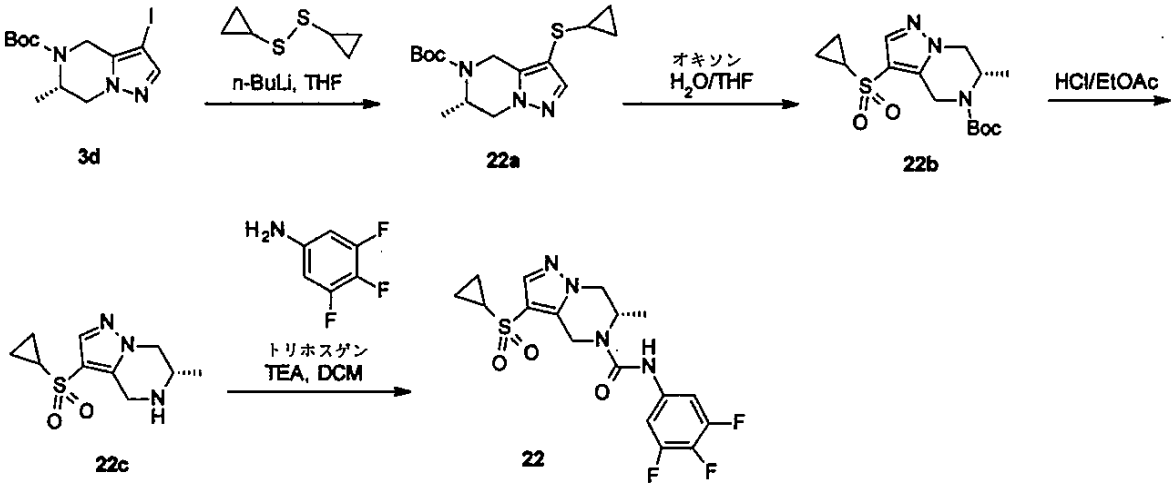


【０１８０】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０１８１】

【化４０】



【０１８２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２２ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｄ、２００．０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（０．４４ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を－７８℃において$Ｎ_2$下で添加し、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで（シクロプロピルジスルファニル）シクロプロパン（１２１．２ｍｇ　０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、０℃まで温め、１時間撹拌し、次いで室温でさらに１２時間撹拌し、次いで濃縮すると、粗製の化合物２２ａ（２００．０ｍｇ）が得られ、それを次の工程において直接用いた。LCMS ($M+H^+$):310。

【０１８３】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２２ｂ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－シクロプロピルスルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２２ａ、２００．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のH_2O／ＴＨＦ（１０．０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中における溶液に、オキソン（１９７．６ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を室温においてN_2下で添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、粗製の化合物２２ｂ（３０．０ｍｇ）が黄色の油として得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS ($M+H^+$):342。

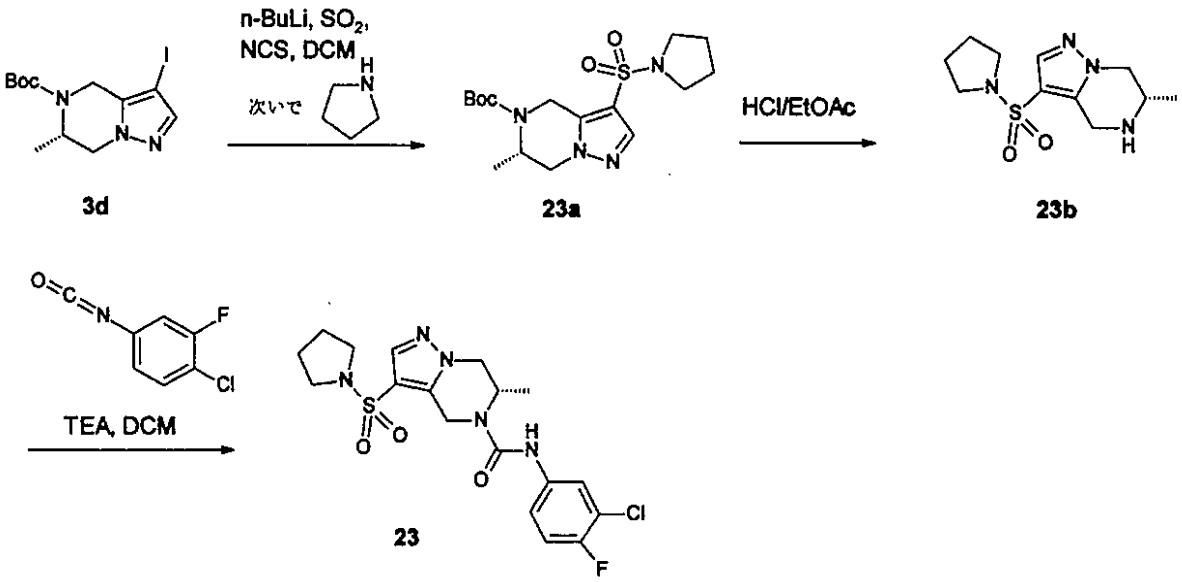
【０１８４】
工程３：（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物２２ｃ）の調製
ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２２ｂ、３０．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮すると、粗製の化合物２２ｃ（３０．０ｍｇ 粗製）が黄色がかった固体として得られた。

【０１８５】
工程４：（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２７）の調製
３，４，５－トリフルオロアニリン（３２．６ｍｇ ０．２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５６．７６ｍｇ ０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍｌ）中における溶液に、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のトリホスゲン（２０．７７ｍｇ ０．０７ｍｍｏｌ）を、内部温度を０℃～５℃に維持しながら滴加した。室温で１時間撹拌した後、ＤＣＭ（３．０ｍＬ）中の（６Ｓ）－３－シクロプロピルスルホニル－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物２２ｃ、３０．０ｍｇ ０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例２７（５．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS ($M+H^+$): 415。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.18 - 6.99 (m, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 5.14 - 5.00 (m, 2H), 4.64 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H)。

【０１８６】
実施例２３：
（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド
表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０１８７】

【化４１】



【０１８８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２３ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３ｄ、３６３．２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＥｔ$_2$Ｏ（１０．０ｍＬ）中における溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（０．４４ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を－６０℃においてＮ$_2$下で添加した。－６０℃で１時間撹拌した後、反応混合物にＳＯ$_2$（１５．０ｍＬ）を入れ、室温まで温め、さらに１時間撹拌した。次いで溶媒を除去し、残留物をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）中で溶解させ、それにＮＣＳ（１４６．９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、ピロリジン（７８．２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として得られた混合物を、室温で１２時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物２３ａ（５０．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):371。

【０１８９】

工程２：（６Ｓ）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物２３ｂ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物２３ａ、５０．０ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去すると、粗製の化合物２３ｂ（３０．０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):271。

【０１９０】

工程３：（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２３）の調製

（６Ｓ）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物２３ｂ、３０．０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（３７．９ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（１６．７ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施

例２３（１４．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 442。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.62 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.27 (t, J=6.7 Hz, 4H), 1.85 (m, 4H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

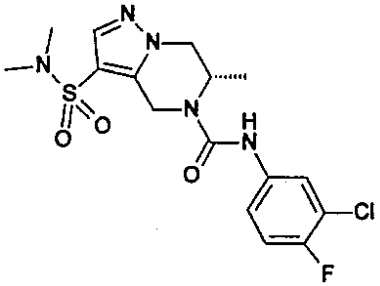
【０１９１】

実施例２４：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（ジメチルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１９２】

【化４２】



【０１９３】

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（ジメチルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２４）の調製：

表題化合物は、実施例２３の調製に類似して、ピロリジンの代わりにジメチルアミンを用いることにより調製された。実施例２４（１０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 416。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.62 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 5.32 (d, J=17.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

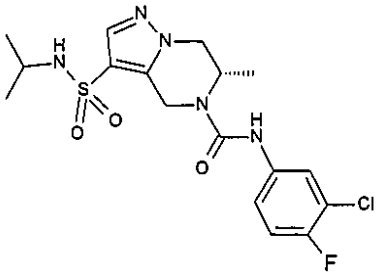
【０１９４】

実施例２５：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（イソプロピルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１９５】

【化４３】



【０１９６】

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（イソプロピルスルファモイル）－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２５）の調製：

表題化合物は、実施例２３の調製に類似して、ピロリジンの代わりにイソプロピルアミ

ンを用いることにより調製された。実施例２４（１０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 430。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.24 (d, J=18.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

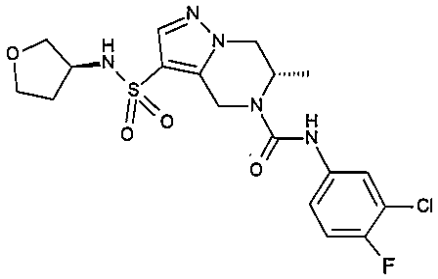
【０１９７】

実施例２６：

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０１９８】

【化４４】



【０１９９】

（６Ｓ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６－メチル－３－［［（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２６）の調製：

表題化合物は、実施例２３の調製に類似して、ピロリジンの代わりに（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－アミンを用いることにより調製された。実施例２６（１５ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 458。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

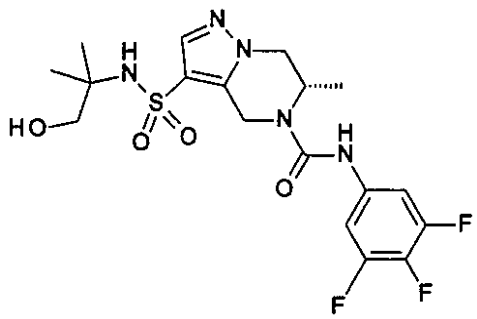
【０２００】

実施例２７：

（６Ｓ）－３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）スルファモイル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２０１】

【化４５】

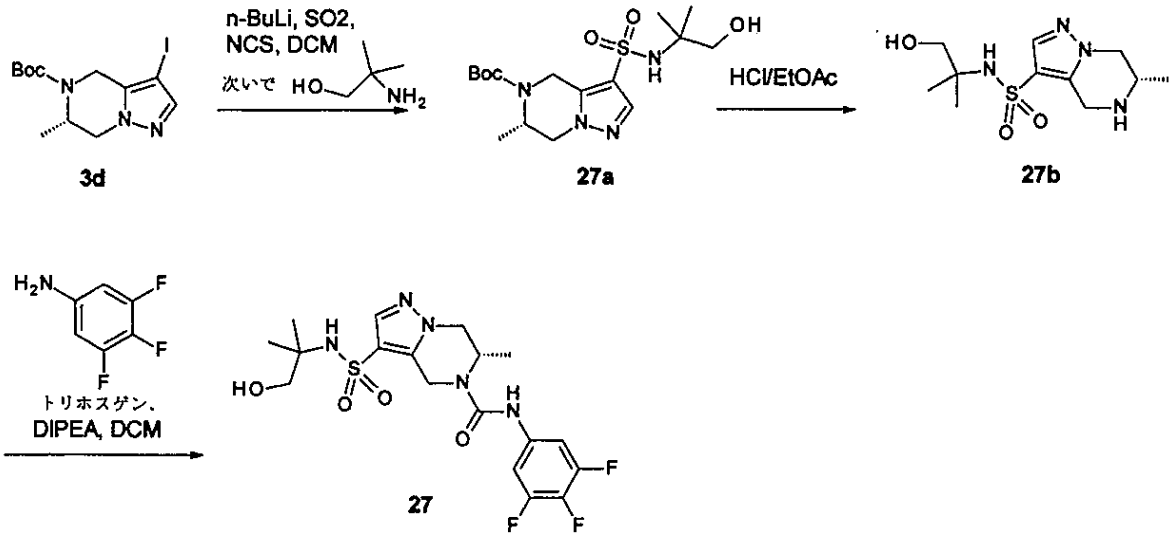


【０２０２】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０２０３】

【化４６】



【０２０４】

（６Ｓ）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－スルホンアミド（化合物２７ｂ）の調製

表題化合物は、（６Ｓ）－６－メチル－３－ピロリジン－１－イルスルホニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（化合物２３ｂ）に類似して、ピロリジンの代わりに２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールを用いることにより調製された。粗製の化合物２７ｂ（６０．０ｍｇ）が、淡緑色固体として得られた。

【０２０５】

（６Ｓ）－３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）スルファモイル］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２７）の調製

３，４，５－トリフルオロアニリン（５２．９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９２．１ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍｌ）中における溶液に、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のトリホスゲン（３２．６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、内部温度を０℃～５℃に維持しながら添加した。室温で２時間撹拌した後、（６Ｓ）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－スルホンアミド（化合物２７ｂ、６０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例２７（９ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 462。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 5.13 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.2, 24.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

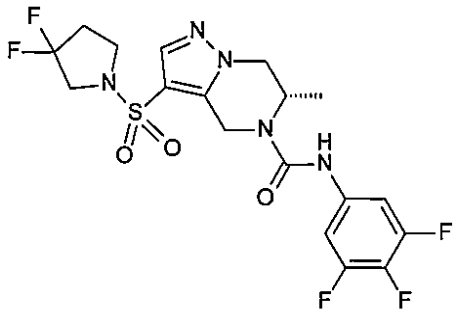
【０２０６】

実施例２８：

（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２０７】

【化４７】



【０２０８】

（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２８）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりにジフルオロピロリジンを用いることにより調製された。実施例２８（８．５ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+ H^+): 480。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.26 (dd, J=6.3, 10.2 Hz, 2H), 5.30 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.61 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.60 (t, J=12.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

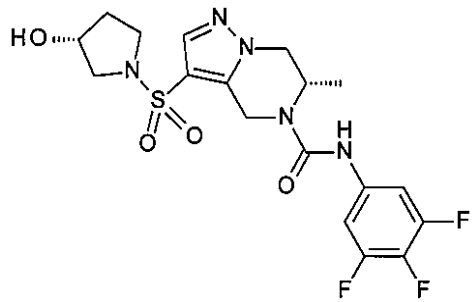
【０２０９】

実施例２９：

（６Ｓ）－３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２１０】

【化４８】



【０２１１】

（６Ｓ）－３－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例２９）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりに（３Ｒ）－ピロリジン－３－オールを用いることにより調製された。実施例２８（１９．２ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+ H^+): 460。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.31 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.66 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【０２１２】

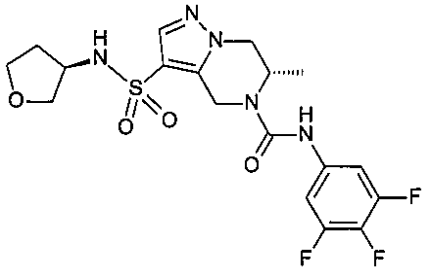
実施例３０：

（６Ｓ）－６－メチル－３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファ

モイル］－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２１３】

【化４９】



【０２１４】

（６Ｓ）－６－メチル－３－［［（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル］スルファモイル］－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３０）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりに（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－アミンを用いることにより調製された。実施例３０（１０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+ H^+): 460。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.30 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.22 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

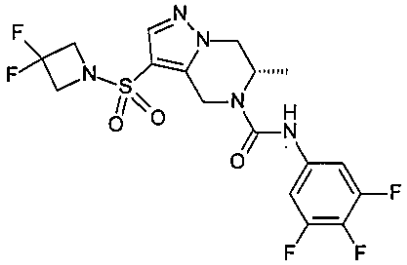
【０２１５】

実施例３１：

（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２１６】

【化５０】



【０２１７】

（６Ｓ）－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３１）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりに３，３－ジフルオロアゼチジンを用いることにより調製された。実施例３１（２２．５ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+ H^+): 466。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.30 (d, J=18.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.62 (d, J=18.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 4H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

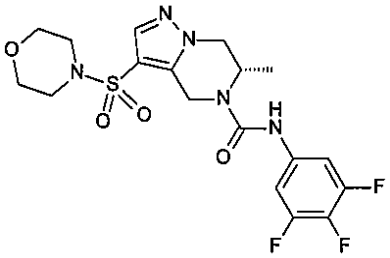
実施例３２：

（６Ｓ）－６－メチル－３－モルホリノスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロ

フェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２１８】

【化５１】



【０２１９】

（６Ｓ）－６－メチル－３－モルホリノスルホニル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３２）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりにモルホリンを用いることにより調製された。実施例３２（４．０ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 460。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.27 (d, J=18.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.59 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.25 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.75 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.02 (dd, J=3.1, 5.2 Hz, 4H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

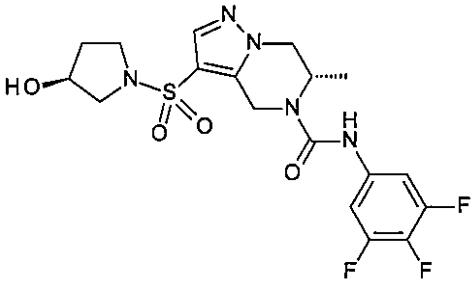
【０２２０】

実施例３３：

（６Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２２１】

【化５２】



【０２２２】

（６Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３３）の調製：

表題化合物は、実施例２７の調製に類似して、２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オールの代わりに（３Ｓ）－ピロリジン－３－オールを用いることにより調製された。実施例３３（５ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 460。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.30 (d, J=17.9 Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.63 (d, J=18.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.22 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H)。

【０２２３】

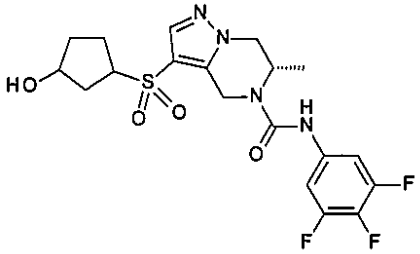
実施例３４：

（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３

，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２２４】

【化５３】

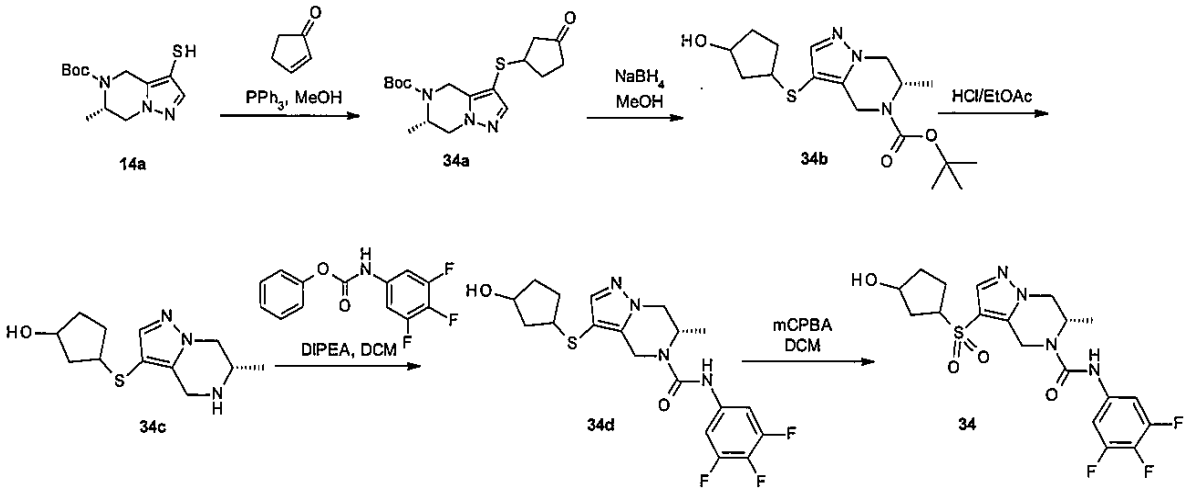


【０２２５】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０２２６】

【化５４】



【０２２７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－（３－オキソシクロペンチル）スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３４ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物１４ａ、２００．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびシクロペンタ－２－エン－１－オン（６１．２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中における混合物に、PPh_3（１９５．５ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物３４ａ（５５．０ｍｇ）が灰色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):352。

【０２２８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３４ｂ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－（３－オキソシクロペンチル）スルファニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３４ａ、５５．０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中における溶液に、$NaBH_4$（５．８ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物３４ｂ（３５．０ｍｇ）が白色固体として得られた。

LCMS (M+H$^+$):354。

【０２２９】

工程３：３－［［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］スルファニル］シクロペンタノール（化合物３４ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルファニル－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３４ｂ、３５．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去すると、粗製の化合物３４ｃ（３０．０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):254。

【０２３０】

工程４：（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルファニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物３４ｄ）の調製

３－［［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］スルファニル］シクロペンタノール（化合物３４ｃ、３０．０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（３０．６ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）およびフェニル Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（３１．６ｍｇ、０．１１８ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で２時間撹拌し、次いで濃縮すると、粗生成物が得られ、それを分取ＴＬＣにより精製すると、化合物３４ｄ（３０．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):427。

【０２３１】

工程５：（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルホニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３４）の調製

（６Ｓ）－３－（３－ヒドロキシシクロペンチル）スルファニル－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物３４ｄ、３０．０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ｍＣＰＢＡ（２４．３ｍｇ、０．１４１ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例３４（９．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 459。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.32 (d, J=24.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.65 (d, J=24.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.38 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.25 (d, J=9.2 Hz, 3H)。

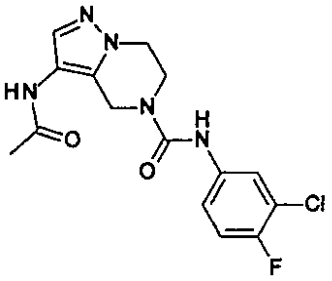
【０２３２】

実施例３５：

３－アセトアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２３３】

【化５５】

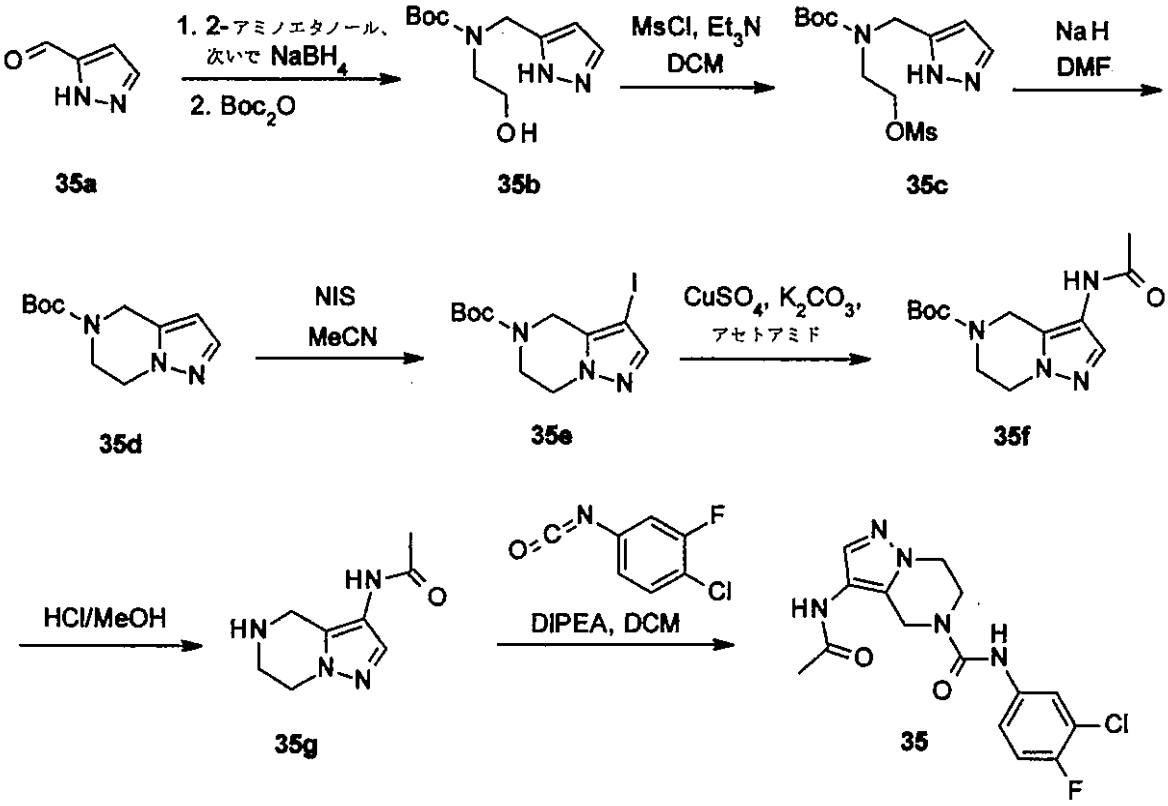


【０２３４】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された:

【０２３５】

【化５６】



【０２３６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）カルバメート（化合物３５ｂ）の調製

１Ｈ－ピラゾール－５－カルバルデヒド（化合物３５ａ、５４．０ｇ、５６２．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中における溶液に、２－アミノエタノール（４１．２ｇ、６７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで$NaBH_4$（２５．９ｇ、６７５．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物をさらに１時間撹拌した。H_2O（３００ｍＬ）およびBoc_2O（１４７．１ｇ、６７５．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、次いで結果として得られた混合物を、室温で１２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％～５０％ＥｔＯＡｃで溶離）により精製すると、化合物３５ｂ（８０ｇ）が無色の油として得られた。

【０２３７】

工程２：２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）アミノ］エチル　メタンスルホネート（化合物３５ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）カルバメート（化合物３５ｂ、８０．０ｇ、１１７．２ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１００．５ｇ、９９５．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８００ｍＬ）中における溶液に、ＭｓＣｌ（５７．３ｇ、４９７．８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。結果として得られた混合物を、室温で２時間撹拌し、水（５００ｍＬ）およびブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮すると、化合物３５ｃ（１００ｇ、粗製）が得られ、それを直接次の工程において用いた。

【０２３８】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｄ）の調製

２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（１Ｈ－ピラゾール－５－イルメチル）アミノ］エチル　メタンスルホネート（化合物３５ｃ、１００．０ｇ、３１３．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１Ｌ）中における溶液に、ＮａＨ（１５．０ｇ、３７６．２ｍｍｏｌ）を０℃で一部ずつ添加した。結果として得られた反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで水（２Ｌ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で２回抽出した。有機層を合わせてＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、次いで濃縮すると、化合物３５ｄ（１８．０ｇ）が得られた。LCMS (M+H$^+$):224。

【０２３９】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｅ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｄ、３．３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ（４０ｍＬ）中における溶液に、ＮＩＳ（５．０ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％～８０％ＥｔＯＡｃで溶離）により精製すると、化合物３５ｅ（４．８ｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 350。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.53 (s, 1 H), 4.53 (br, 2 H), 4.20 (t, J = 5.27 Hz, 2 H), 3.89 (t, J =5.14 Hz, 2 H), 1.53 (s, 9 H)。

【０２４０】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル　３－アセトアミド－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｆ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｅ、３４９．１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のアセトアミド（２９５．０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）中における溶液に、ＣｕＳＯ$_4$（１９１．５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（３４５．５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１３０℃で５時間撹拌し、次いでＤＣＭ（１００．０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物３５ｆ（１４．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):281。

【０２４１】

工程６：Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）アセトアミド（化合物３５ｇ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－アセトアミド－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｆ、１４．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）中における溶液に、ＨＣｌ／ＥＡ（５．０ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去すると、粗製の化合物３５ｇ（１０．８ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):181。

【０２４２】

工程７：３－アセトアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３５）

の調製

Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）アセトアミド（化合物３５ｇ、１０．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍｌ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（１３．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（８．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例３５（６．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 352。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。

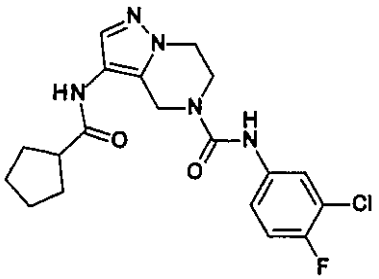
【０２４３】

実施例３６：

Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２４４】

【化５７】

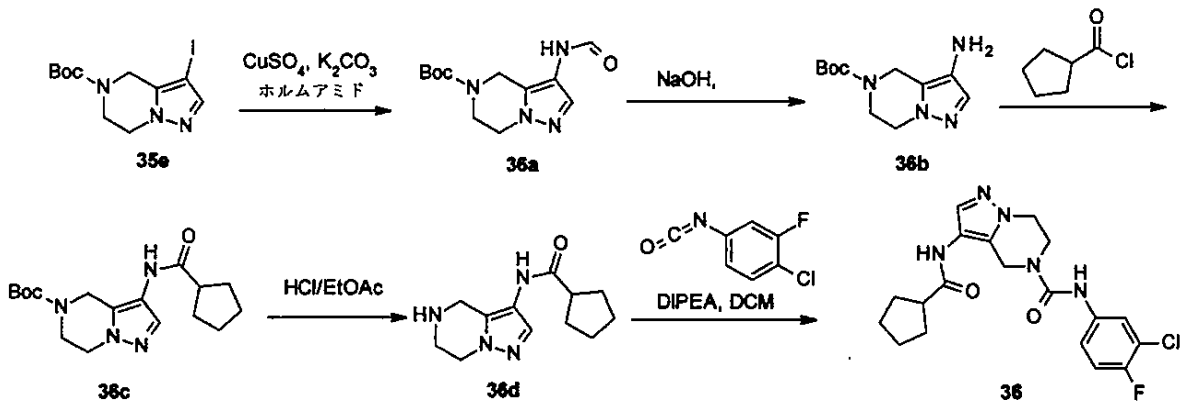


【０２４５】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０２４６】

【化５８】



【０２４７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ホルムアミド－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨード－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３５ｅ、１．０ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のホルムアミド（６４３．５ｍｇ、１４．３ｍｍｏｌ）中における溶液に、$CuSO_4$（５４７．４ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（９８６．７ｍｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１３０℃で５時間撹拌した。冷却後、氷冷水（３０．０ｍＬ）を添加した。結果として得られた混合物を、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）で３回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、化合物３６ａ（１．１ｇ

、粗製）が得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS (M+H$^+$):267。

【０２４８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　３－アミノ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ｂ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ホルムアミド－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ａ、１．１ｇ、粗製）のＥｔＯＨ（５．０ｍｌ）中における溶液に、H_2O（２．０ｍＬ）中のＮａＯＨ（８２０．０ｍｇ、２０．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。冷却後、氷冷水（３０ｍＬ）を添加し、結果として得られた混合物を、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）で３回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物３６ｂ（２０．０ｍｇ）が褐色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):239。

【０２４９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　３－アミノ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ｂ、２０．０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３２．５ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．０ｍＬ）中における溶液に、シクロペンタンカルボニルクロリド（１３．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を除去し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製すると、化合物３６ｃ（１５．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):335。

【０２５０】

工程４：Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）シクロペンタンカルボキサミド（化合物３６ｄ）の調製

ＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、５．０ｍｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３６ｃ、１５．０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を除去すると、化合物３６ｄ（１２．２ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$):235。

【０２５１】

工程５：Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３６）の調製

Ｎ－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）シクロペンタンカルボキサミド（化合物３６ｄ、１２．０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（１７．０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－イソシアナト－ベンゼン（８．２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで濃縮すると、粗生成物が得られ、それを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製すると、実施例３６（１５．０ｍｇ）が白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 406。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.55 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.51 (m, 2H)。

【０２５２】

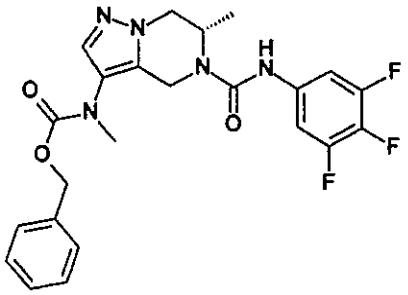
実施例３７：

ベンジル　Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－５－［（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラ

ジン－３－イル］カルバメート

【０２５３】

【化５９】

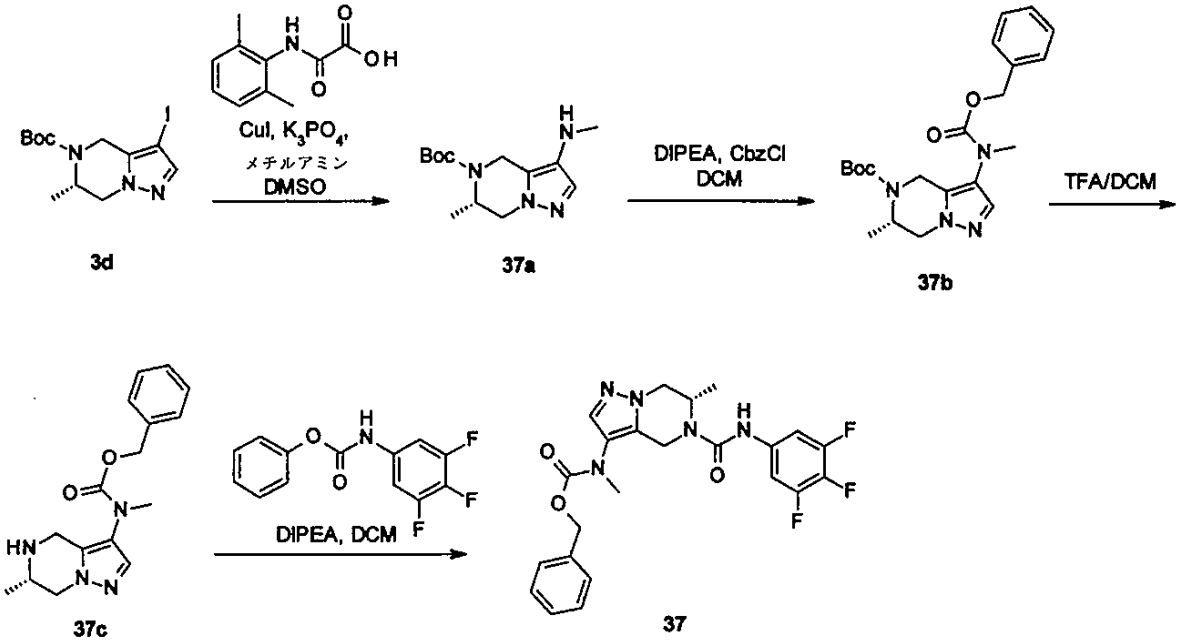


【０２５４】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０２５５】

【化６０】



【０２５６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－６－メチル－３－（メチルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３７ａ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－ヨード－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（３００ｍｇ、８２６μｍｏｌ）、K_3PO_4（３５１ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３１．５ｍｇ、１６５μｍｏｌ）および２－（（２，６－ジメチルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸（６３．８ｍｇ、３３０μｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５．０ｍＬ）中における混合物に、メチルアミン溶液（ＴＨＦ中２Ｍ、１．６ｍＬ）を添加した。反応混合物を窒素でフラッシュし、密封し、１２０℃で２時間撹拌した。メチルアミン溶液の別の部分（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．８ｍＬ）を添加し、反応混合物を１２０℃でさらに１時間撹拌した。次いで、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、化合物３７ａ（２１０ｍｇ、粗製）が黄色の油として得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS $(M+H^+)$:267。

【０２５７】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　（６Ｓ）－３－［ベンジルオキシカルボニル（メチル）ア

ミノ］－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３７ｂ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－６－メチル－３－（メチルアミノ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３７ａ、１６０ｍｇ、粗製）およびＤＭＡＰ（２２０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中における溶液に、クロロギ酸ベンジル（２０５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。室温で３０分間撹拌した後、反応を飽和NH_4Clで停止させ、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｎ ＨＣｌおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、化合物３７ｂ（２３０ｍｇ、粗製）が得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS ($M+H^+$):401。

【０２５８】

工程３：ベンジル Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］カルバメート（化合物３７ｃ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル （６Ｓ）－３－［ベンジルオキシカルボニル（メチル）アミノ］－６－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート（化合物３７ｂ、２３０ｍｇ、粗製）のＤＣＭ（８．０ｍＬ）中における溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残留物を減圧下でさらに乾燥させると、化合物３７ｃ（３００ｍｇ、粗製）が褐色の油として得られた。LCMS ($M+H^+$):301。

【０２５９】

工程４：ベンジル Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－５－［（３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバモイル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］カルバメート（実施例３７）の調製

ベンジル Ｎ－メチル－Ｎ－［（６Ｓ）－６－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル］カルバメート（化合物３７ｃ、３００ｍｇ、粗製）のＤＣＭ（１０ｍ）中における溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．７４ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）およびフェニル （３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（２４１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４５℃で３時間加熱および撹拌し、次いで溶媒を除去すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例３７（１００ｍｇ）が淡黄色の粉末として得られた。LCMS ($M+H^+$): 474。^1H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.06 (m, 7H), 5.22 - 5.02 (m, 1H), 4.96 - 4.78 (m, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.39 - 3.86 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.15 (d, J=5.3 Hz, 1H), 0.86 (d, J=5.3 Hz, 2H)。

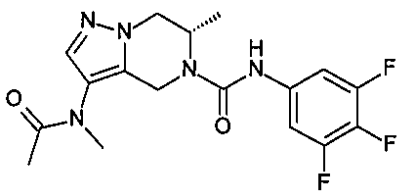
【０２６０】

実施例３８：

（６Ｓ）－３－［アセチル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２６１】

【化６１】



【０２６２】

（６Ｓ）－３－［アセチル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－

カルボキサミド（実施例３８）の調製：

表題化合物は、実施例３７に類似して、クロロギ酸ベンジルの代わりに塩化アセチルを用いることにより調製された。実施例３８（６７ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+1): 382。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.31 (dd, J=6.4, 10.3 Hz, 2H), 5.03 (m, 1H), 5.02 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

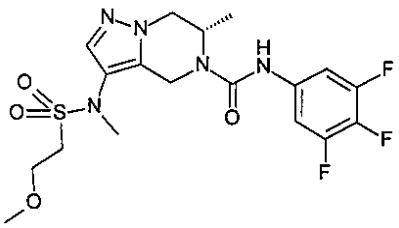
【０２６３】

実施例３９：

（６Ｓ）－３－［２－メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２６４】

【化６２】

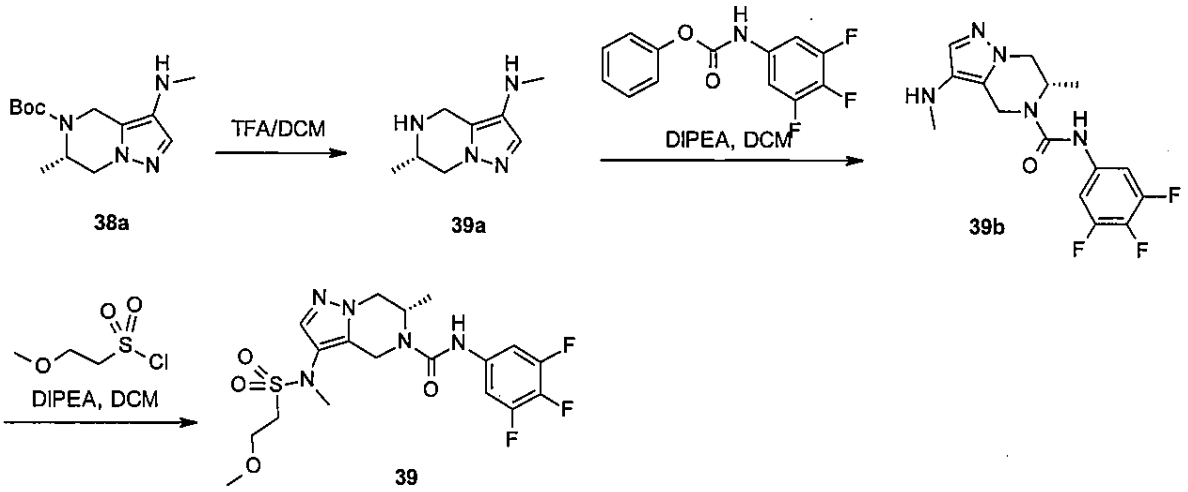


【０２６５】

表題化合物は、以下のスキームに従って調製された：

【０２６６】

【化６３】



【０２６７】

工程１：（６Ｓ）－Ｎ，６－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－アミン（化合物３９ａ）の調製

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　６－メチル－３－（メチルアミノ）－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（化合物３８ａ、１．８ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中における溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで溶媒を除去し、残留物を減圧下でさらに乾燥させると、粗製の化合物３９ａ（２．３ｇ、粗製）が褐色の油として得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS ($M+H^+$):167。

【０２６８】

工程２：（６Ｓ）－６－メチル－３－（メチルアミノ）－Ｎ－（３，４，５－トリフル

オロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物３９ｂ）の調製

（６Ｓ）－Ｎ，６－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－アミン（化合物３９ａ、２．３ｇ、粗製）のＤＣＭ（５０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（４．３７ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）中における溶液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のフェニル （３，４，５－トリフルオロフェニル）カルバメート（２．７１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を、４５℃で４時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Clおよびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると、化合物３９ｂ（２．４ｇ、粗製）が褐色の油として得られ、それを直接次の工程において用いた。LCMS (M+H$^+$):340。

【０２６９】

工程３：（６Ｓ）－３－［２－メトキシエチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例３９）の調製

（６Ｓ）－６－メチル－３－（メチルアミノ）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（化合物３９ｂ、１２０ｍｇ、粗製）およびＤＩＰＥＡ（２２９ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中における溶液に、２－メトキシエタンスルホニルクロリド（１６８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Clで停止させ、ＥｔＯＡｃで希釈し、濃縮すると、粗生成物が得られ、それを分取ＨＰＬＣにより精製すると、実施例３９（２０ｍｇ）が白色粉末として得られた。LCMS (M+H$^+$): 462。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.30 (dd, J=6.4, 10.4 Hz, 2H), 5.09 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.59 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

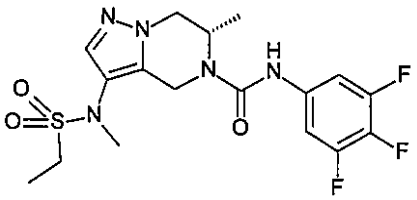
【０２７０】

実施例４０：

（６Ｓ）－３－［エチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド

【０２７１】

【化６４】



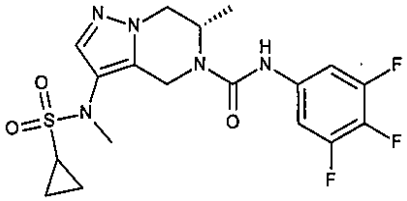
【０２７２】

（６Ｓ）－３－［エチルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例４０）の調製：

表題化合物は、実施例３９の調製に類似して、２－メトキシエタンスルホニルクロリドの代わりにエタンスルホニルクロリドを用いることにより調製された。実施例４０（３３ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 432。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d$_4$) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.30 (dd, J=6.3, 10.3 Hz, 2H), 5.09 (d, J=16.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.60 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.3, 12.7 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dq, J=2.9, 7.4 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【０２７３】

実施例４１：
（６Ｓ）－３－［シクロプロピルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド
【０２７４】
【化６５】



【０２７５】
（６Ｓ）－３－［シクロプロピルスルホニル（メチル）アミノ］－６－メチル－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキサミド（実施例４１）の調製：
表題化合物は、実施例３９の調製に類似して、２－メトキシエタンスルホニルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを用いることにより調製された。実施例４１（２９ｍｇ）が、白色固体として得られた。LCMS (M+H$^+$): 444。^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d$_4$) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.30 (dd, J=6.4, 10.4 Hz, 2H), 5.07 (d, J=16.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.59 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.3, 12.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.31 (s,3H), 2.64 (tt, J=5.0, 7.7 Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.13 - 0.91 (m, 4H)。
【０２７６】
実施例４２　ＨＢＶ阻害アッセイ
細胞株および培養条件
ＨｅｐＧ２．２．１５は、ＨＢＶゲノムを含有する安定してトランスフェクションされた細胞株である。それは、肝芽細胞腫細胞株Ｈｅｐ　Ｇ２（アメリカ培養細胞系統保存機関、ＡＴＣＣ（登録商標）ＨＢ－８０６５（商標））から、参考文献：MA Selles et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 1005-1009において記載されている公開された手順により得られる。細胞株は、１０％ウシ胎児血清、２０ｍＭ　Ｌ－グルタミン、０．１ｍＭ　ＮＥＡＡ、５０Ｕ／ｍＬペニシリン、５０μｇ／ｍＬストレプトマイシンおよび０．３ｍｇ／ｍＬのＧ４１８を補ったダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）－Ｆ１２培地中で維持された。
【０２７７】
インビトロでの抗ＨＢＶ活性
ＨｅｐＧ２．２．１５細胞を、９６ウェルプレート中に、２．５％ウシ胎児血清、２０ｍＭ　Ｌ－グルタミン、０．１ｍＭ　ＮＥＡＡ、５０Ｕ／ｍＬペニシリン、５０Ｕ／ｍＬストレプトマイシンを補った１００μＬのＤＭＥＭ／Ｆ１２培地（Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号：１１３２０－０３３）中でウェルあたり３×１０^{4}細胞の密度で蒔き、３７℃で一夜培養した。試験化合物を、ＤＭＳＯ中で半対数（ｈａｌｆ－ｌｏｇ）系列希釈し、次いで培養培地中で１００倍希釈した。１００μＬの試験化合物の希釈溶液を、全てのウェルにおいてＤＭＳＯの終濃度が０．５％に達するようにプレート中に添加した。化合物処理の５日後、さらなる分析のために培養上清を収集した。
【０２７８】
細胞外ＨＢＶ　ＤＮＡの定量的ＰＣＲ検出のために、培養上清を５０℃において１時間の５００μｇ／ｍＬプロテイナーゼＫ（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号：Ｐ２３０８）消化により処理した。酵素の９５℃における１５分間の熱不活化後、試料に対してｑＰＣＲによるＨＢＶ　ＤＮＡの定量化を行った。ＨＢＶの複製が５０％阻害される有効化合物濃度（ＥＣ$_{50}$）を決定した。

【０２７９】
本発明の実施例は、本明細書において記載されたように上記のアッセイで試験され、下記の表１において示されるように、ＨｅｐＧ２．２．１５アッセイにおいて約０．００８μＭ～約１μＭのＥＣ$_{50}$を有することが分かった。
【０２８０】
【表１】

表１．ＨｅｐＧ２．２．１５アッセイにおける本発明の化合物の活性

実施例番号	EC_{50} (μM)	実施例番号	EC_{50} (μM)	実施例番号	EC_{50} (μM)	実施例番号	EC_{50} (μM)
1	0.018	**11**	0.011	**21**	0.272	**31**	0.022
2	0.008	**12**	0.011	**22**	0.078	**32**	0.179
3	0.151	**13**	0.024	**23**	0.078	**33**	0.145
4	0.107	**14**	0.055	**24**	0.142	**34**	0.096
5	0.434	**15**	0.097	**25**	0.082	**37**	0.475
6	0.310	**16**	0.077	**26**	0.365	**38**	0.457
7	0.984	**17**	0.871	**27**	0.156	**39**	0.664
8	0.713	**18**	0.471	**28**	0.168	**40**	0.169
9	0.240	**19**	0.134	**29**	0.146	**41**	0.086
10	0.032	**20**	0.021	**30**	0.156		

フロントページの続き

(74)代理人 100203769
弁理士 大沢 勇久
(72)発明者 ホゥ，タイシャン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５
(72)発明者 リウ，ハイシア
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表２０１５－５０６３４８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／１８４３２８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１５／１３２２７６（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／１０８４０６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４８７／００
Ａ６１Ｋ ３１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）