

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年11月21日(21.11.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/237266 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/017921

(22) 国際出願日: 2024年5月15日(15.05.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-080580 2023年5月16日(16.05.2023) JP

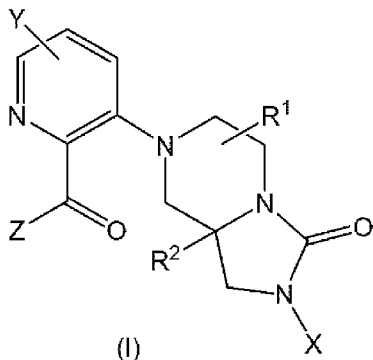
(71) 出願人: 株式会社スコヒアファーマ (SCOHIA PHARMA, INC.) [JP/JP]; 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 Kanagawa (JP).

(72) 発明者: 松本 重充(MATSUMOTO, Shigemitsu); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 野口 直義(NOGUCHI, Naoyoshi); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 佐々木 聡(SASAKI, Satoshi);

〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 生駒 実(IKOMA, Minoru); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 福士 英人(FUKUSHI, Hideto); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 原 亮磨(HARA, Ryoma); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 麻野 耕平(ASANO, Kohei); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 渡部 浩史(WATANABE, Koji); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 荻野 正樹(OGINO, Masaki); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 河西 静夫(KASAI, Shizuo); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 前川 毅志(MAEKAWA, Tsuyoshi); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP). 廣瀬 英喜(HIROSE, Hideki); 〒2518555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 株式会社スコヒアファーマ内 Kanagawa (JP).

(54) Title: MELANOCORTIN 2-TYPE RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: メラノコルチン2型受容体アンタゴニスト



(57) Abstract: According to the present application, a heterocyclic compound (I) represented by formula (I) (where each symbol is as disclosed in the description) or a salt thereof is disclosed as one embodiment of the present invention, the heterocyclic compound (I) having antagonist activity against a melanocortin 2-type receptor and being useful for the treatment or prevention of endocrine system diseases and the like.

(57) 要約: 本出願により、発明の実施形態の一つとして、メラノコルチン2型受容体に対するアンタゴニスト活性を有し、内分泌系疾患等の治療または予防に有用な、下記の式 (I): (式中、各記号は明細書中に記載の通りである。) で表される複素環化合物 (I) またはその塩が、開示される。

(74) 代理人: 鎌田 光宜, 外 (KAMADA, Mitsunori et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：メラノコルチン2型受容体アンタゴニスト

技術分野

[0001] 本発明は、その実施形態としての、メラノコルチン2型受容体 (Melanocortin 2 Receptor [MC2R]) に対してアンタゴニスト活性を有し、内分泌系疾患（例えば、クッシング病、異所性ACTH症候群、異所性CRH症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巣症候群）、代謝性疾患（例、肥満症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症またはサルコペニア）、心血管系疾患（例、高血圧症、動脈硬化）、中枢神経系疾患（例、鬱病、認知症、不眠症）、眼疾患（例、白内障、緑内障）、感染症等、MC2R拮抗作用に応答する状態、疾病および障害の治療、または予防に有用な複素環化合物等に関し、医薬の分野で有用である。

背景技術

[0002] 視床下部－下垂体－副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] 系) はストレスに対する生体応答を担っており、生体をストレスから保護し恒常性を維持するために不可欠な神経内分泌機構である。ストレス刺激に応じて視床下部室傍核のコルチコトロピン放出因子 (corticotropin-releasing factor [CRF]) 産生ニューロンからCRFが分泌されると、CRFは下垂体門脈を経て下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞に作用し39アミノ酸からなるadrenocorticotrophic hormone (ACTH) の合成・分泌を促す。下垂体前葉より分泌されたACTHは血流を介して副腎皮質に作用し、糖質コルチコイド等の副腎皮質ホルモンの分泌を亢進し、全身の代謝・免疫反応等を調節することでストレスに対する生体応答反応を誘導する。更に、糖質コルチコイドは視床下部および下垂体前葉に作用してACTHの分泌を抑制するネガティブフィードバック機構により、HPA系の賦活化を終息させる役割も担っている。HPA系は生体が外部環境

刺激に対して適応していくために重要な生理反応ではあるが、その一方でH P A系の過剰な活性化状態など、その機能の破綻は全身性の多様な病態発現に深く関与すると考えられる。

下垂体前葉より分泌されたA C T Hは、A C T H受容体に選択的に結合することでその生理作用を発揮する。A C T H受容体は7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体であるM C 2 Rとアクセサリタンパクであるm e l a n o c o r t i n - 2 r e c e p t o r a c c e s s o r y p r o t e i n - 1 (M R A P)により構成されており、受容体にA C T Hが結合するとG α sを介してアデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内c y c l i c A M Pが上昇することにより細胞内へ下流シグナルを伝達する。M C 2 Rの発現は副腎に限局しており、またM C 2 Rの内因性リガンドはA C T Hのみであることから、A C T H - M C 2 R / M R A Pシグナルは副腎におけるステロイド合成に特異的かつ必須の経路であると考えられる。従って、本受容体の選択的アンタゴニストは副腎のA C T Hシグナルを選択的に遮断可能であり、A C T Hシグナル過剰を起因とする状態、疾病および障害の治療、または予防効果を発揮することが期待される。

かかる状況下、当分野では、M C 2 Rアンタゴニストの創出が試みられて来た（特許文献1；非特許文献1）。しかし、その有効性や安全性は未だ十分とは言えず、より有用なM C 2 Rアンタゴニストの創出が待たれていた。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2019／236699号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Front Endocrinol (Lausanne). 2016 Aug 5;7:101. doi: 10.3389/fendo.2016.00101. PMID: 27547198; PMCID: PMC4974254.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

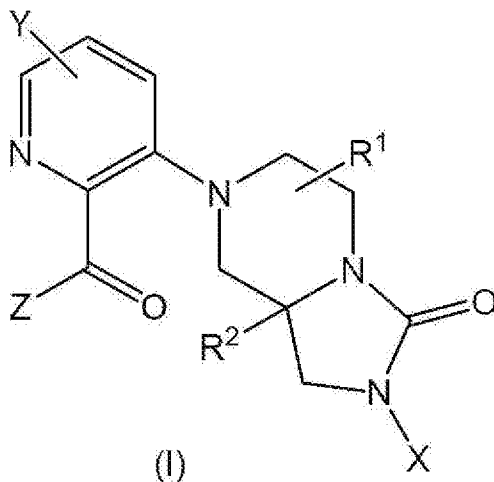
[0005] 本発明は、上記の課題を解決するべく、その実施形態として、MC 2 R アンタゴニスト活性を有する新規な複素環化合物を提供すること等を目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、下記の式 (I) で表される複素環化合物またはその塩が、MC 2 R アンタゴニスト活性を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。本発明の具体的な実施形態を挙げると、例えば、以下の通りである。ただし、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0007] [1] 下記の式 (I) :

[0008] [化1]



[0009] [式中、

R¹は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

Xは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基を示し、

Yは、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよいアリール基を示し、および

Zは、水素原子、水酸基、NH₂、またはNHR³

(式中、R³は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい飽和環基を示す。)

を示す。]

で表される化合物（以下、「化合物（I）」とも表記する。）またはその塩。

[2] Xが、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、

Yが、置換されていてもよい窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよいアリール基である、

上記[1]に記載の化合物またはその塩。

[3] Xが、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい5ないし14員（好ましくは、5ないし6員）窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、

Yが、置換されていてもよい5ないし14員（好ましくは、5ないし6員）窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である、

上記[1]または[2]に記載の化合物またはその塩。

[4] Xが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、

Yが、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよいフェニル基である、

上記[1]～[3]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[5] Xが、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、

Yが、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよいフェニル基である、

上記[1]～[4]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[6] Xにおける「置換されていてもよい飽和炭化水素環基」が、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」である、

上記 [3] ～ [5] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[7] Xが、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、

上記 [1] ～ [6] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[8] Zが、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい3ないし8員飽和環基を示す。)

である、

上記 [1] ～ [7] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[9] R^1 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

Xが、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり、

Yが、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり
および、

Zが、水素原子、水酸基、 NH_2 、または

NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単

環式非芳香族複素環基、

C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ) カルボニル基、 および

C₁₋₆アルキル-スルホニル基

から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、
または

(i i) C₁₋₆アルキル基、

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、 および

オキソ基

から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式飽和環基 (好ましくは、当該置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式飽和複素環基) を示す。)

である、

上記 [1] ～ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[1 0] X が、 1) ハロゲン原子、 2) 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、 および 3) シアノ基、 から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、 および、

Y が、 1 ～ 3 個の C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基である、

上記 [1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[1 1] R¹ が、 C₁₋₆アルキル基であり、 および、

R² が、 水素原子である、

上記 [1] ～ [1 0] のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[1 2] Z が、 水素原子、 水酸基、 N H₂、 または N H R³

(式中、 R³は、

(i) ヒドロキシ基、

C₁₋₆アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式窒素含有芳香族複素環基、

3ないし8員単環式酸素含有非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式窒素含有非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル基、および

C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または、

(i i) (a) 3ないし8員単環式酸素含有飽和複素環基、または

(b) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

オキソ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式窒素含有飽和複素環基を示す)

である、

上記[1]～[11]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[13] Zが、水酸基、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(a) 3ないし8員単環式酸素含有飽和複素環基、または

(b) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

オキソ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員窒素含有飽和複素環基を示す)

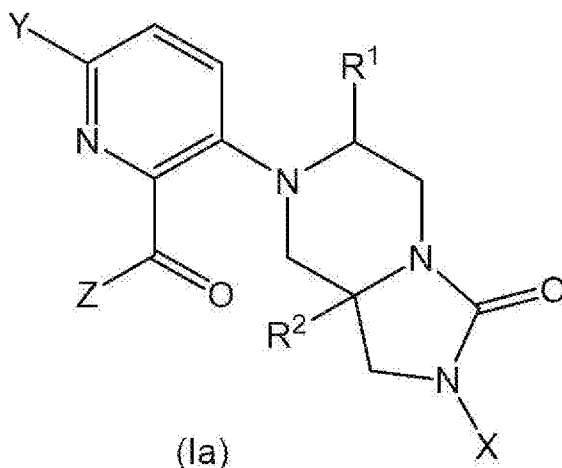
である、

上記[1]～[12]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[14] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、
 R^2 が、水素原子であり、
 X が、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、
 Y が、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であり、および、
 Z が、水酸基、または NHR^3
 (式中、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基およびオキソ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基を示す。)
 である、
 上記[1]～[13]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[15] 化合物(1)が、以下の式(1a)：

[0010] [化2]



[0011] で表される構造を有するものである、

上記[1]～[14]のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[16] 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例49の化合物)、

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例 5 2 の化合物）、

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例 5 4 の化合物）、

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例 6 1 の化合物）、

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例 6 4 の化合物）、

または上記各化合物の塩、

から選択される化合物またはその塩である、

上記 [1] に記載の化合物またはその塩。

[0012] [1 7] 上記 [1] ～[1 6] のいずれかに記載の化合物またはその塩を、有効成分として含有する医薬。

[1 8] MC 2 R アンタゴニストである、上記 [1 7] に記載の医薬。

[1 9] 内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防または治療剤である、上記 [1 7] または [1 8] に記載の医薬。

[2 0] クッシング病、異所性 A C T H 症候群、異所性 C R H 症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巣症候群、肥満症、2 型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、サルコペニア、高血圧症、動脈硬化、鬱病、認知症、不眠症、白内

障、緑内障および／または感染症の予防または治療剤である、上記〔１７〕～〔１９〕のいずれかに記載の医薬。

〔２１〕上記〔１〕～〔１６〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を、その投与を必要とする哺乳動物に投与することを含む、内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療方法。

〔２２〕内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療のために使用される、上記〔１〕～〔１６〕のいずれかに記載の化合物またはその塩。

〔２３〕内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療のための医薬を製造するための、上記〔１〕～〔１６〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0013] 本発明により、MC2Rに対してアンタゴニスト活性を有し、内分泌系疾患（例えば、クッシング病、異所性ACTH症候群、異所性CRH症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巣症候群）、代謝性疾患（例、肥満症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症またはサルコペニア）、心血管系疾患（例、高血圧症、動脈硬化）、中枢神経系疾患（例、鬱病、認知症、不眠症）、眼疾患（例、白内障、緑内障）、および感染症等の、MC2R拮抗作用に応答する状態、疾病または障害の予防または治療に有用な複素環化合物またはその塩が、その実施の形態の一つとして提供される。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明について詳述するが、文中で特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味をもつ。本明細書に記載されたものと同様または同等の任意の方法および材料は、本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料を以下に記載する。本

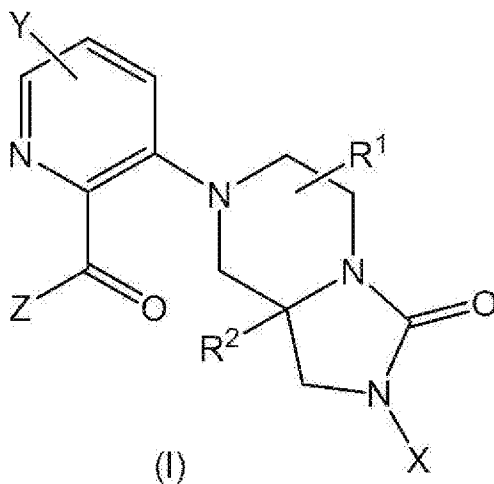
明細書で言及したすべての刊行物および特許は、例えば、記載された発明に関連して使用されうる刊行物に記載されている、構築物および方法論を記載および開示する目的で、参照として本明細書に組み入れられる。

[0015] [化合物 (I) について]

本発明により、その一つの実施の形態として、

「以下の式 (I) :

[0016] [化3]



[0017] [式中、

R^1 は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

R^2 は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

X は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基を示し、

Y は、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよいアリール基を示し、および

Z は、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい飽和環基を示す。)

を示す。]

で表される化合物またはその塩。」

が、提供される。

- [0018] 以下、上記の化合物（I）の各基について説明する。なお、以下では、各基について（例えば、「C₁₋₆アルキル基」）説明するが、当該基が他の基の一部を構成する場合（例えば、「C_{1-C6}アルキル-カルボニルオキシ基」）においても、特に断らない限り、相当する部分については、各基についての説明を参照することができる。
- [0019] 本明細書中、「C_{a-b}」（例えば、C₁₋₆）または「C_a-C_b」（例えば、C_{1-C6}）なる表記は、基を構成する炭素原子の数がa～b個（例えば、1～6個）であることを示す。
- [0020] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。
- [0021] 本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。
- [0022] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。
- [0023] 本明細書中、「アリール基」は、単環式または多環式の不飽和炭化水素基であり、例えば、C₆₋₁₄アリール基が挙げられる。その具体例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。中でも、C₆₋₁₀アリール基が好ましい。
- [0024] 本明細書中、「飽和炭化水素環基」としては、例えば、単環式または2環式のC₃₋₁₀シクロアルキル基が挙げられる。その具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[5. 2. 0]ノニ

ル、デカヒドロナフチル等が挙げられる。中でも、 C_{3-8} シクロアルキル基が好ましく、 C_{3-6} シクロアルキル基がより好ましい。

[0025] 本明細書中、「複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、および(ii)非芳香族複素環基が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ない

し 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0027] 本明細書中、「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト [2, 3-b] チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ- β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル

ル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

[0028] 本明細書中、「飽和複素環基」としては、上記の「複素環基」の内、不飽和結合を含まない、飽和の複素環基が挙げられる。

[0029] 上記の「複素環基」または「飽和複素環基」について、「窒素含有」または「酸素含有」と特定されている場合は、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも一つの窒素原子、または少なくとも一つの酸素原子を、当該「複素環基」または「飽和複素環基」が含有することを示す。

[0030] 本明細書中、「飽和環基」としては、「飽和炭化水素環基」および「飽和複素環基」として上記したものが挙げられる。

以上において、3ないし8員の単環式の基が好ましく、「C₃₋₈シクロアルキル基」および「3ないし8員単環式飽和複素環基」がより好ましく、中でも「C₃₋₆シクロアルキル基」および「窒素または酸素を環構成原子として含有する3ないし8員単環式飽和複素環基」がさらに好ましい。

[0031] 本明細書中、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」等の化合物（I）に関する定義規定中の「置換されていてもよい基や環」における「置換基」としては、例えば、下記の〔置換基群A〕から選択される置換基が挙げられる。

該「置換基」は、置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～3個）存在し得、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

なお、各基又は各環等において、その「置換基」について特段の説明がなされている場合は、その説明に従うものとする。

[0032] 〔置換基群A〕

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、

- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基（例、メトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロエトキシ）、
- (7) C_6-C_{14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_7-C_{16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) C_1-C_6 アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (10) C_6-C_{14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (11) C_1-C_6 アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (12) 5～14員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル）、
ここにおいて、5ないし6員単環式芳香族複素環基が好ましく、5ないし6員単環式窒素含有芳香族複素環基がより好ましい、
- (13) 3～14員非芳香族複素環基（例、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニ

ル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニル)、ここにおいて、3ないし8員単環式非芳香族複素環基が好ましく、3ないし8員単環式窒素含有非芳香族複素環基、または3ないし8員単環式酸素含有非芳香族複素環基がより好ましい、

(14) ホルミル基、

(15) カルボキシ基、

(16) ハロゲン化されていてもよい C_1-C_6 アルキル-カルボニル基(例、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル)、

(17) C_6-C_{14} アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、

(18) C_1-C_6 アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(19) カルバモイル基、

(20) アミノ基、

(21) モノ-またはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(22) モノ-またはジ- C_6-C_{14} アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)、

(23) ホルミルアミノ基、

(24) C_1-C_6 アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(25) C_1-C_6 アルコキシ-カルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(26) ハロゲン化されていてもよい C_1-C_6 アルキル基(例、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモ

エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、

(27) C_2-C_6 アルケニル基(例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル)、

(28) C_2-C_6 アルキニル基(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル)、

(29) C_3-C_{10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル、ビスシクロ[3, 2, 1]オクチル、アダマンチル)、

(30) C_3-C_{10} シクロアルケニル基(例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル)、

(31) C_6-C_{14} アリール基(例、フェニル、ナフチル)、

(32) (モノーまたはジ- C_1-C_6 アルキルアミノ)カルボニル基(例、メチルアミノカルボニル基)、および

(33) C_1-C_6 アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル基)。

[0033] 以下、化合物(1)の各記号で表される基の好ましい実施の形態について、説明する。

[0034] R^1 は、それが結合する環における置換可能な位置に存在し、前記で定義した通りであるが、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である場合が好ましく、 C_{1-6} アルキル基である場合がより好ましい。

[0035] R^2 は、前記で定義した通りであるが、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である場合が好ましく、水素原子である場合がより好ましい。

[0036] X は、前記で定義した通りであるが、

(1) 置換されていてもよい(好ましくは、1)ハロゲン原子、2) 1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1~3個の置換基で置換されていてもよい)アリール基、

置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）窒素含有芳香族複素環基、または、

置換されていてもよい（好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい）飽和炭化水素環基である、

場合が好ましく、

（2）置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい） C_{6-14} アリール基、

置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）5ないし14員（好ましくは、5ないし6員）窒素含有芳香族複素環基、または、

置換されていてもよい（好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい）飽和炭化水素環基である（ここで、飽和炭化水素環基としては、 C_{3-10} シクロアルキル基が好ましい）、

場合がより好ましく、

（3）置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）フェニル基、

置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）ピリジル基、また

は、

置換されていてもよい（好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい）飽和炭化水素環基である（ここで、飽和炭化水素環基としては、 C_{3-10} シクロアルキル基が好ましい）、

場合がさらに好ましく、

（4）置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）フェニル基、または、

置換されていてもよい（好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい）飽和炭化水素環基である（ここで、飽和炭化水素環基としては、 C_{3-10} シクロアルキル基が好ましい）、

場合がさらに好ましく、

（5）置換されていてもよい（好ましくは、1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい）フェニル基、または、

置換されていてもよい（好ましくは、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい） C_{3-10} シクロアルキル基である、

場合がさらに好ましく、

（6）1）ハロゲン原子、2）1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3）シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、

場合が特に好ましく、

(7) 1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基である、
場合が最も好ましい。

[0037] Yは、それが結合する環における置換可能な位置に存在し、前記で定義した通りであるが、

(1) 置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）窒素含有芳香族複素環基、または、
置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）アリール基である、
場合が好ましく、

(2) 置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）5ないし14員（好ましくは、5ないし6員）窒素含有芳香族複素環基、または、
置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい） C_{6-14} アリール基である、
場合がより好ましく、

(3) 置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）ピリジル基、または、
置換されていてもよい（好ましくは、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）フェニル基である、
場合がさらに好ましく、

(4) 1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基、または、
1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基である、
場合がさらにより好ましく、

(5) 1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であ

る場合が特に好ましい。

[0038] Zは、前記で定義した通りであるが、

(1) Zが、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい3ないし8員飽和環基を示す)

である、

場合が好ましく、

(2) 水素原子、水酸基、 NH_2 、または

NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ) カルボニル基、および

C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(ii) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

オキソ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員飽和環基である、

場合がより好ましく、

(3) 水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ) カルボニル基、および

C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選択された1〜3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(ii) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

オキソ基

から選択された1〜3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式飽和環基（好ましくは、当該置換されていてもよい3ないし8員単環式飽和複素環基）を示す。）

である場合がさらに好ましく、

(4) 水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式窒素含有芳香族複素環基、

3ないし8員単環式酸素含有非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式窒素含有非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、
(モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル基、および
C₁₋₆アルキルスルホニル基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
または

(i i) (a) 3ないし8員単環式酸素含有飽和複素環基、または
(b) C₁₋₆アルキル基、
C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および
オキシ基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式窒素含有飽和複素環基を示す)

である場合がさらに好ましく、

(5) 水酸基、またはNH R³
(式中、R³は、
(a) 3ないし8員単環式酸素含有飽和複素環基、または
(b) C₁₋₆アルキル基、

C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および
オキシ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員窒素含有飽和複素環基を示す)

である場合が特に好ましい。

[0039] 化合物(1)またはその塩の好適な具体例としては、以下が挙げられる。

[0040] [化合物A-1]

R¹が、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基であり、

R²が、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基であり、

Xが、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいピリジル基、または、

1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基の1～3個により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基であり、

Yが、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、

Zが、水素原子、水酸基、NH₂、または
NHR³

(式中、R³は、

(i) ヒドロキシ基、

C₁₋₆アルコキシ基、

(モノーまたはジ-C₁₋₆アルキル) アミノ基、

C₃₋₁₀シクロアルキル基、

5ないし6員単環式芳香族複素環基、

C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、

C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ) カルボニル基、および

C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または

(ii) C₁₋₆アルキル基、

C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

オキシ基

から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式飽和環基（好ましくは、当該置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式飽和複素環基）を示す）

である、

化合物（1）またはその塩。

[0041] [化合物 A-2]

X が、1) ハロゲン原子、2) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および 3) シアノ基から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の 1～3 個により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基である、

上記 [化合物 A-1] およびその塩。

[0042] [化合物 A-3]

R^1 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

X が、1) ハロゲン原子、2) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および 3) シアノ基、から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、

Y が、1～3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であり）、

および、

Z が、水素原子、水酸基、 NH_2 、または

NHR^3

（式中、 R^3 は、

（i）ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

（モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル）アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、
5ないし6員単環式芳香族複素環基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、
 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、
(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル基、および
 C_{1-6} アルキルスルホニル基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
または、
(i i) C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
オキソ基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式飽和環基（好ましくは、当該置換されていてもよい3ないし8員単環式飽和複素環基）を示す。）
である、
上記〔化合物A-1〕またはその塩。

[0043] 〔化合物A-4〕

R^1 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、
 R^2 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、
(ここにおいて、好ましくは、
 R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、
 R^2 が、水素原子であり)、
Xが、1)ハロゲン原子、2)1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3)シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、および、
Yが、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基である、

Z が、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5 ないし 6 員単環式窒素含有芳香族複素環基 (例: ピラゾリル基、ピリジル基)、

3 ないし 8 員単環式酸素含有非芳香族複素環基 (例: オキセタニル基、モルホルニル基)、

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基により置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式窒素含有非芳香族複素環基 (例: アゼチニル基、ピペリジニル基)、

C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ) カルボニル基、および

C_{1-6} アルキル-スルホニル基

から選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(ii) (a) 3 ないし 8 員単環式酸素含有飽和複素環基 (例: テトラヒドロフラニル基)、または

(b) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、および

オキソ基

から選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式窒素含有飽和複素環基 (例: ピロリジニル基) を示す)

である、

上記 [化合物 A-1] またはその塩。

[0044] [化合物 A-5]

Z が、水酸基、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(a) 3ないし8員単環式酸素含有飽和複素環基、または

(b) C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および

オキソ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員窒素含有飽和複素環基を示す)

である、

上記〔化合物A－1〕～〔化合物A－4〕またはその塩。

[0045] 〔化合物A－6〕

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 が、水素原子であり、

Xが、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていても

よい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、

Yが、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であり、および、

Zが、水酸基、または NHR^3

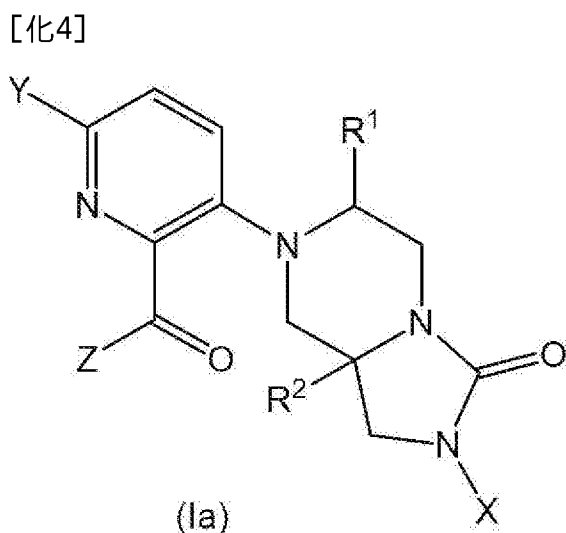
(式中、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基およびオキソ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基を示す。)

である、

上記〔化合物A－1〕またはその塩。

[0046] 以上の〔化合物A－1〕～〔化合物A－6〕においては、化合物(1)が、以下の式(1a)：

[0047]



[0048] で表される構造を有するものである場合が、より好ましい。

[0049] [化合物 A-7]

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 49 の化合物)、

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 52 の化合物)、

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 54 の化合物)、

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド (実施例 61 の化合物)、

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オ

キソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド（実施例64の化合物）、
または上記各化合物の塩、
から選択される上記〔化合物A-6〕またはその塩。

[0050] 化合物（1）の他の好適な具体例としては、以下が挙げられる。

[0051] [化合物B-1]

R¹が、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基であり、
R²が、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基であり、
Xが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、およびシアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または
1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基の1～3個により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基であり、
Yが、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり、
、
Zが、水素原子、水酸基、NH₂、または
NHR³
（式中、R³は、
（i）ヒドロキシ基、
C₁₋₆アルコキシ基、
（モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル）アミノ基、
C₃₋₁₀シクロアルキル基、
5ないし6員単環式芳香族複素環基、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル基、および
 C_{1-6} アルキルースルホニル基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
または

(i i) C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
オキソ基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環
式飽和環基を示す)

である、

化合物(1)またはその塩。

[0052] [化合物B-2]

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、
 R^2 が、水素原子であり、
 X が、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6}
アルキル基、およびシアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されて
いてもよいフェニル基であり、
 Y が、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であ
り、

Z が、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、
 C_{1-6} アルコキシ基、
(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル)アミノ基、
 C_{3-10} シクロアルキル基、
5ないし6員単環式芳香族複素環基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単
環式非芳香族複素環基、

C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、
(モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル基、および
C₁₋₆アルキル-スルホニル基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
または
(i i) C₁₋₆アルキル基、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、および
オキソ基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環
式飽和複素環基を示す)
である、
上記〔化合物B-1〕またはその塩。

[0053] 〔化合物B-3〕

Zが、水素原子、水酸基、NH₂、またはNHR³
(式中、R³は、
(i) ヒドロキシ基、
C₁₋₆アルコキシ基、
(モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル)アミノ基、
C₃₋₁₀シクロアルキル基、
5ないし6員単環式窒素含有芳香族複素環基、
3ないし8員単環式酸素含有非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単
環式窒素含有非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、
(モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル基、および
C₁₋₆アルキル-スルホニル基
から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
または

(i i) (a) 3 ないし 8 員単環式酸素含有飽和複素環基、または
(b) C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
オキソ基
から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式窒素含有飽和複素環基を示す)
である、
上記 [化合物 B - 2] またはその塩。

[0054] [化合物 B - 4]

Z が、 NHR^3
(式中、 R^3 は、
 C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
オキソ基
から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8 員単環式窒素含有飽和複素環基を示す)
である、
上記 [化合物 B - 3] またはその塩。

[0055] [化合物 B - 5]

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、
 R^2 が、水素原子であり、
X が、ハロゲン原子、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびシアノ基から選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、
Y が、1 ～ 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基であり、および、
Z が、 NHR^3
(式中、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基およびオキソ基から選択された 1 ～ 3 個の

置換基で置換されていてもよいピロリジニル基を示す)である、

上記〔化合物B-4〕またはその塩。

[0056] 化合物(1)は、遊離の形態、またはその塩(好ましくは、その医薬として許容される塩)の形態のいずれにおいても使用することができる。使用される個々の化合物(1)の特性を踏まえて当業者であれば両形態から適宜選択して本発明を実施することができる。

医薬として許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、等の無機酸との塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩、等の有機酸との塩等の酸との塩；およびナトリウム塩、カリウム塩、等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、等のアルカリ土類金属塩等の塩基との塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

[0057] 〔化合物(1)またはその塩の製造方法について〕

化合物(1)またはその塩(以下、本化合物と総称する場合がある)の製造法について以下に説明する。

[0058] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0059] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0060] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。ラセミ化合物は、キラルカラムを用いてキラル化合物へ分離し

精製することができる。ジアステレオマー混合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶法により分離することができる。

[0061] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

[0062] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～4日、好ましくは10分～8時間である。

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常 -78°C ～ 300°C 、好ましくは -78°C ～ 150°C である。

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～ 300°C 、好ましくは 50°C ～ 250°C である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

[0063] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

[0064] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2

ーメトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタンなど；

アミド類：N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0065] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、1，4－ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8－ジアザビシクロ[5.4.0]－7－ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンな

ど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム *t e r t* -ブトキシド、*N*-メチルイミダゾールなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：*n*-ブチルリチウムなど。

[0066] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、*10*-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0067] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Fieser, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc.）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY 出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；

コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0068] 各工程において、Curtius転位反応を行う場合、使用される試薬としては、ジフェニルホスホリルアジドおよび有機塩基等が挙げられる。また、クロロギ酸エチル、塩基、アジ化ナトリウム等を試薬として用いることもできる。

[0069] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H)、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸；トリエチルシランなどが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0070] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) など）およびトリフェニルホスフィンやトリブチルホスフィンが用いられる。

[0071] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、*tert*-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；*tert*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基；N, N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルやベンジルエステルなどのエステル型保護基；N, N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートや*tert*-ブチルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；ベンジルアミンや*p*-メトキシベンジルアミノやN-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハ

ライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法（例えば、水素雰囲気下、パラジウム／炭素）、酸化法（例えば、硝酸アンモニウムセリウム（ⅠⅤ）や2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノン）などを用いて行うことができる。アルキルエステル化合物をカルボン酸化合物へ変換する際、強塩基（水酸化ナトリウムやカリウムトリメチルシリノラート）や水素-パラジウム触媒、0価パラジウム触媒を用いて行うことができる。

[0072] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾール）と塩基（例、有機塩基類、無機塩基類）が用いられる。

[0073] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（ⅠⅠ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ⅠⅠ）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（ⅠⅠ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ⅠⅠ）、[1，1'-ビス（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（ⅠⅠ）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；クロロ（1，5-シクロオクタジエン）ロジウム（Ⅰ）（ダイマー）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（ⅠⅠⅠ）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（Ⅰ）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、有機塩基類、無機塩基類などが挙げられる。

[0074] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸（*m*CPCA）、過酸化水素、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜

塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。また、アルコール溶媒中にて、水酸化カリウムおよびヨウ素存在下にて、酸化反応を行うこともできる。あるいは、2-メチル-2-ブテン存在下、亜塩素酸ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを用いるピニック酸化にて、酸化反応を行うこともできる。

[0075] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物；活性エステル体など活性化されたカルボン酸類；などが挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；2-クロロ-1-メチル-ピリジニウムヨージド（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；トリホスゲン；テトラフルオロほう酸2-ブromo-1-エチルピリジニウム；クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート（TCFH）あるいはこれらの組み合わせなどが挙げら

れる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。また、同一分子内にアミノ基およびエステル基あるいはカルボキシル基を有する場合、加熱条件にて分子内アミド化反応を行うこともできる。また、ウレア化反応を行う場合、試薬としてトリホスゲンや1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）、クロロギ酸2,2,2-トリクロロエチルが挙げられ、異なる二種のアミン類を用いてもよい。イソシアネート類およびアミン類を用いてウレア化反応を行うことができる。

[0076] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、tert-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するtert-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0077] 各工程においてアルキル化反応を行う場合、求核剤（例、アミン類、アルコール、電子求引基に隣接する活性メチレン化合物など）、求電子剤（例、ハロゲン化アルキル類、スルホン酸エステル類）と塩基（例、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、無機塩基類など）が用いられる。また、各工程においてアルキル化反応は、アルコール類を置換スルホニルクロリド（例、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなど）および塩基（例、有機塩基類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、無機塩基類など）にてスルホン酸エステル化合物に変換後、分子内のアミン類あるいはアミド類と反応させてもよい。

[0078] 各工程において、Michael反応を行う場合、アクリル酸エステル類あるいはアクリル酸類（例、イタコン酸）およびアミン類等が用いられる。反応条件としては、酢酸など酸溶媒中で行う条件、塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）添加条件、溶媒（N-メチル-2-ピロリドン等）のみの条件などが挙げられる。

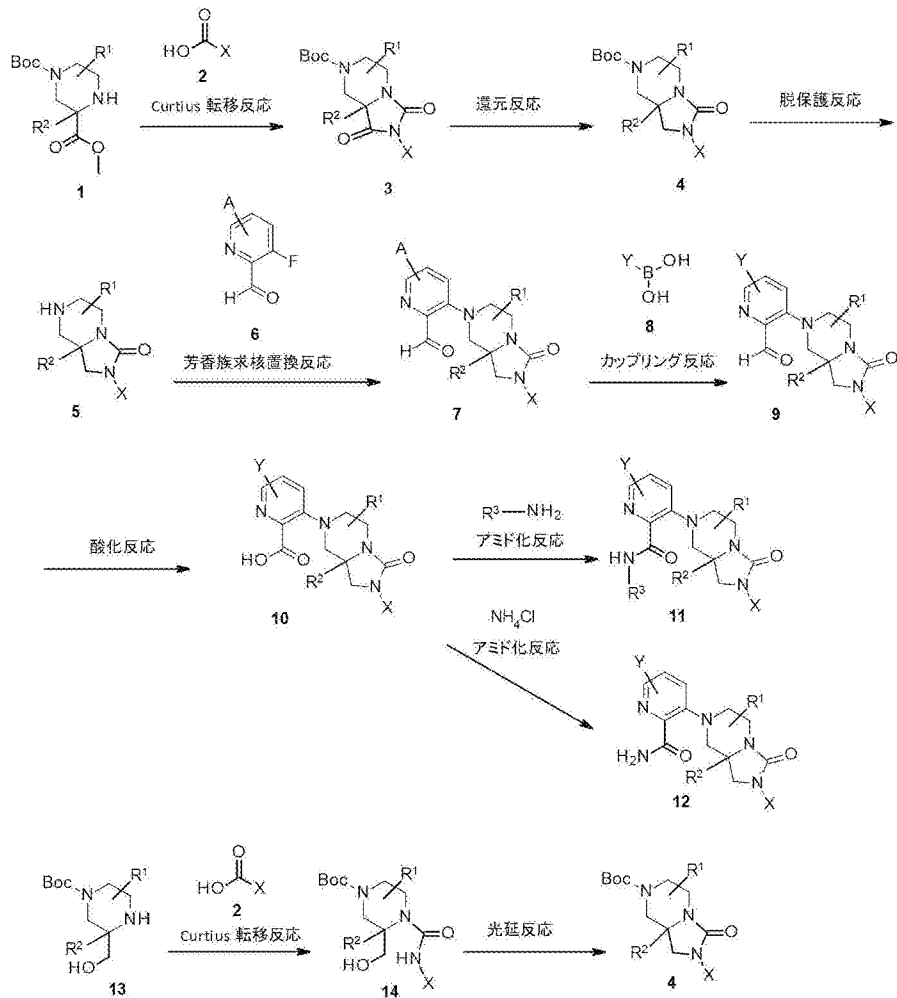
[0079] 化合物（I）の製造方法を具体的に例示すると、以下の通りである。ただ

し、これらに限定されるものではない。

[0080] 製造法 1

化合物 (1) は以下の方法で製造することができる。

[0081] [化5]



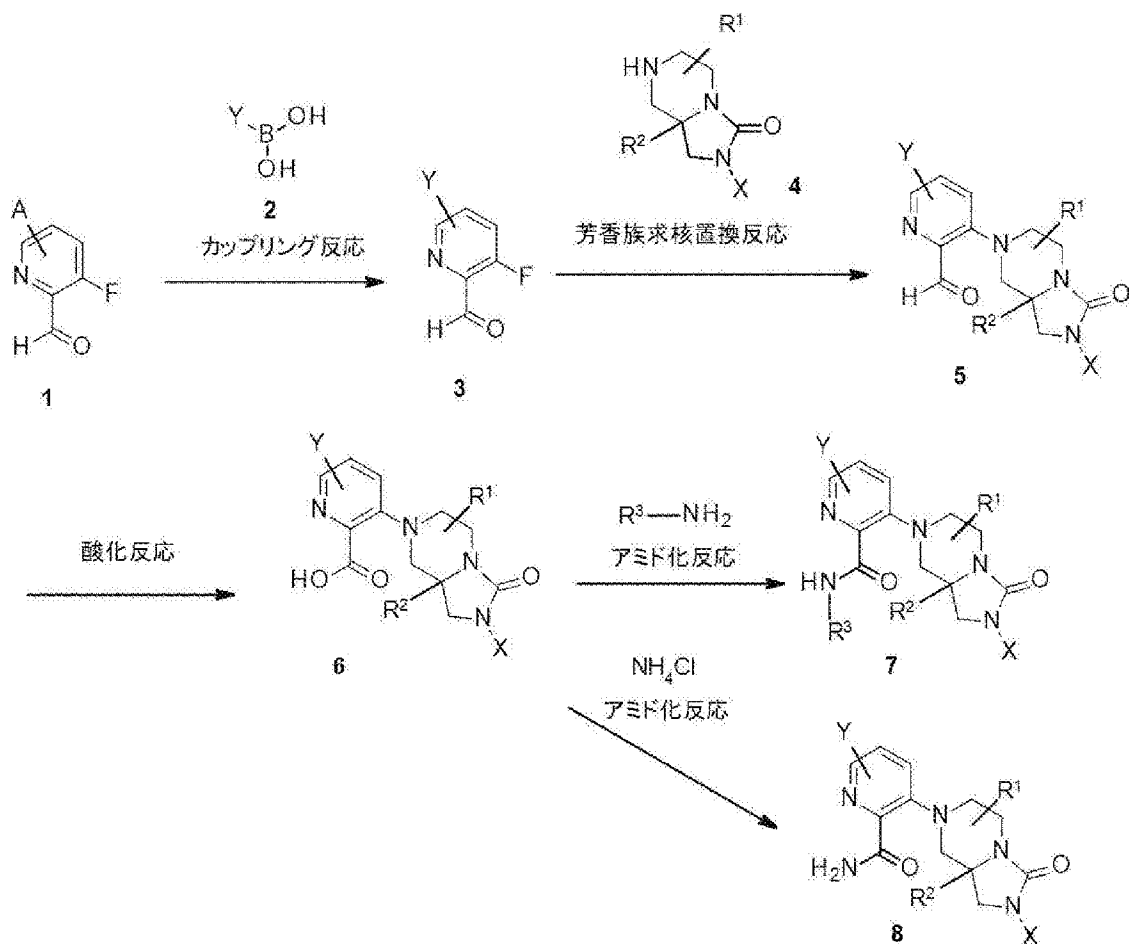
[0082] [式中、Aは、ハロゲン原子（例：塩素、ヨウ素、臭素）を示し、その他の記号は前記と同義である。]

[0083] 製造法 2

化合物 (1) は以下の方法で製造することができる。

[0084]

[化6]



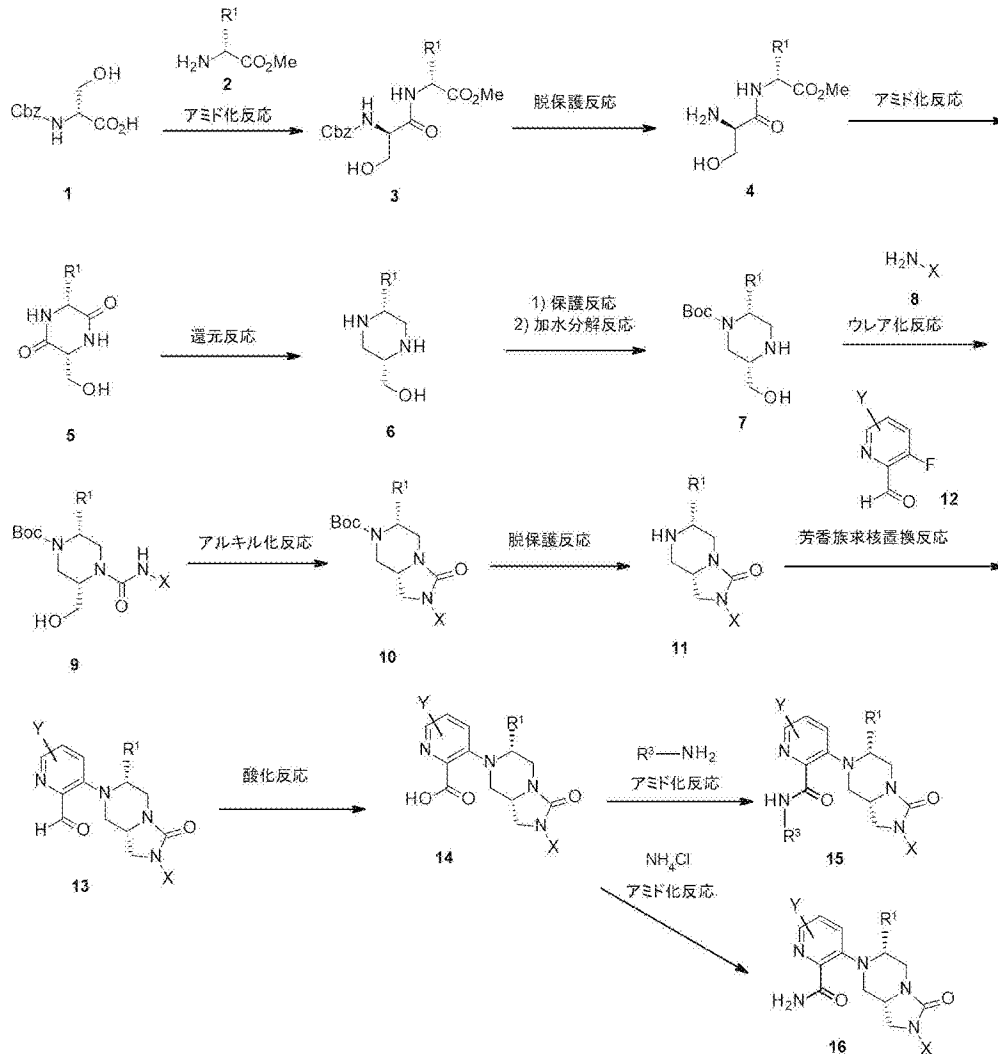
[0085] [式中、Aは、ハロゲン原子（例：塩素、ヨウ素、臭素）を示し、その他の記号は前記と同義である。]

[0086] 製造法 3

化合物（1）の内、式中の化合物（13）、化合物（14）、化合物（15）、化合物（16）は以下の方法で製造することができる。

[0087]

[化7]



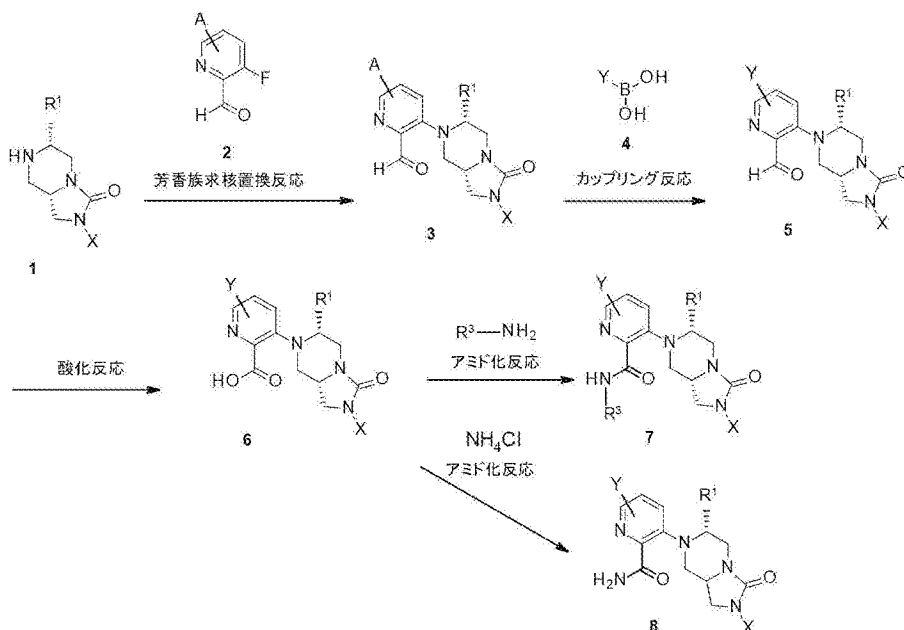
[0088] [式中の記号は前記と同義である。]

[0089] 製造法 4

化合物 (1) の内、式中の化合物 (5)、化合物 (6)、化合物 (7)、化合物 (8) は以下の方法で製造することができる。

[0090]

[化8]



[0091] [式中、Aは、ハロゲン原子（例：塩素、ヨウ素、臭素）を示し、その他の記号は前記と同義である。]

[0092] また、化合物（1）の原料化合物および／または製造中間体から、化合物（1）を製造する工程において、化合物（1）が採りうる種々の置換基に応じて、所望により、Curtius反応、還元反応、保護反応、ウレア化反応、脱保護反応、芳香族求核置換反応、カップリング反応、酸化反応、加水分解反応、アルキル化反応、アミド化反応、光延反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物（1）を合成することができる。

[0093] 化合物（1）の原料化合物および／または製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、化合物（1）等が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物（1）の原料化合物および／または製造中間体は、配置異性体（E，Z体）が生じる場合があり、配置異性体（E，Z体）が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14（日本化学会編）、第251ないし253頁、第4版実

験化学講座 19（日本化学会編）、第 273 ないし 274 頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（1）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

このようにして得られる化合物（1）、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用 HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取 LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（1）は塩を形成していてもよく、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（1）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（1）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（1）が、溶媒和物（例えば、水和物）である場合には、適当な溶媒中で原料化合物を反応させた後、例えば、蒸留、晶析等、種々の方法により反応混合物から目的化合物の溶媒和物を単離することができる。無溶媒和物は、溶媒和物を昇温や乾燥などにより脱溶媒転移することにより製造することができる。

化合物（1）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

化合物（I）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

[0094] [化合物（I）またはその塩の使用について]

化合物（I）またはその塩は、優れたMC2Rアンタゴニスト作用を有するので、ACTHシグナル異常に起因する疾患、例えば、内分泌系疾患（例、クッシング病、異所性ACTH症候群、異所性CRH症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巢症候群）、代謝性疾患（例、肥満症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、サルコペニア）、心血管系疾患（例、高血圧症、動脈硬化）、中枢神経系疾患（例、鬱病、認知症、不眠症）、眼疾患（例、白内障、緑内障）、感染症の予防または治療に有効性を示し得る。

特に、化合物（I）またはその塩は、MC2Rアンタゴニスト作用に基づき、内分泌系疾患（例、クッシング病、異所性ACTH症候群、異所性CRH症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巢症候群）、代謝性疾患（例、肥満症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、サルコペニア）、心血管系疾患（例、高血圧症、動脈硬化）、中枢神経系疾患（例、鬱病、認知症、不眠症）、眼疾患（例、白内障、緑内障）、感染症などに対する予防または治療剤として有用であり得る。

[0095] 本明細書において、「予防」には、疾患（病態の全体、もしくは1つまたは複数の病態）の発症の防止、および当該疾患の発症の遅延が含まれる。「予防有効量」とは、かかる目的を達成するに足る化合物（I）の用量をいう。

本明細書において、「治療」には、疾患（病態の全体、もしくは1つまたは複数の病態）の治癒、当該疾患の改善、および当該疾患の重篤度の進行抑

制が含まれる。「治療有効量」とは、かかる目的を達成するに足る化合物（
I）の用量をいう。

[0096] 化合物（I）またはその塩（本化合物）は、単独の形態で、または本化合物を有効成分として、医薬として許容される担体とともに含む医薬組成物の形態でのいずれの形態でも使用することができる。

[0097] かかる医薬組成物としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤（例、ボラス）、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられる。

[0098] 本明細書において、「医薬として許容される担体」としては、製剤技術の分野で慣用されている各種の担体を用いることができる。

[0099] 「医薬として許容される担体」の具体例としては、例えば、固形製剤においては、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）および崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等）、等を用いることができる。

[0100] 液状製剤においては、溶剤（例えば、注射用水、等張食塩水、アルコール

、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、および無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、等を用いることができる。

[0101] 必要により、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等）、着色剤、甘味剤等の製剤添加物をさらに添加してもよい。

[0102] 上記の医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明化合物を製剤全量に対して通常0.01～99%（w/w）、好ましくは0.1～85%（w/w）の割合で添加することにより、製造し得る。当該医薬組成物は、その形態に応じて、製剤技術の分野で慣用の方法により製造できる。医薬組成物は、有効成分を含む徐放性製剤に成形してもよい。

[0103] （投与対象について）

本化合物は、毒性が低く、かつ副作用も少ないことが期待でき、医薬品として優れた性質も有している。従って、本発明化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌまたはネコ、特に、ヒト）に対して、安全に投与し得る。

（投与経路について）

本化合物は、単独で、または医薬組成物として、経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣

内、腹腔内投与、および病巣への投与）に投与し得る。

（投与量について）

本化合物の投与量は、投与対象、投与経路および投与対象者の年齢や症状によって異なるが、特に限定されない。例えば、その投与量は本化合物として1回当たり、経口投与する場合、1～250mg、非経口投与する場合、その投与量は0.1～1000mgである。

[0104] （プロドラッグとしての使用について）

化合物（1）はそのプロドラッグの形態で使用することもでき、当該プロドラッグは、化合物（1）に包含される。化合物（1）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（1）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（1）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（1）に変化する化合物をいう。化合物（1）のプロドラッグとしては、化合物（1）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物

（1）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等]；化合物（1）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう

酸化された化合物（例、化合物（1）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（1）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物（1）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メ

チルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等]等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0105] 化合物（１）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

また、化合物（１）は、同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography, PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用であり得る。

^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（１）に包含される。

互変異性体も、化合物（１）に包含される。

化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0106] （他剤との併用について）

本化合物は、他の活性成分（以下、併用薬物と略記する）と併用して使用してもよい。

併用薬としては、予防・治療対象とする疾患に応じて、予防および／または治療効果を有し得る化合物またはその塩を適宜配合し得る。例えば、オシロドrostatt、メチラポンなどの副腎ステロイド合成酵素阻害薬、ミフェ

プリストンなどの糖質コルチコイド受容体アンタゴニスト、パシレオチドなどのソマトスタチンアナログ、クリネセルフォント、チルダセルフォントなどのCRF1受容体アンタゴニスト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾンなどの糖質コルチコイド、フルドロコルチゾンなどの鉱質コルチコイドが挙げられる。

本化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本化合物又は併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(4) 本化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0107] 以下、本化合物と併用薬物を併用して使用することを「本化合物の併用剤」と称する。

本化合物の併用剤の使用に際しては、本化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本化合物又はその医薬組成物と併用薬物又はその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本化合物の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)

）本化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本化合物の併用剤における本化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本化合物の併用剤における本化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本化合物の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～１００重量％、好ましくは約０．１～５０重量％、さらに好ましくは約０．５～２０重量％程度である。

本化合物の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１～９９．９９重量％、好ましくは約１０～９０重量％程度である。

また、本化合物及び併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

実施例

[0108] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、ＴＬＣ（Thin Layer Chromatography, 薄層ク

ロマトグラフィー) による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。

[0109] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

MS : マススペクトル

M : モル濃度

N : 規定度

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI : electrospray ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI : atmospheric pressure chemical ionization、大気圧化学イオン化

DMSO : ジメチルスルホキシド

HATU : 2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HPLC : 高速液体クロマトグラム

Boc : tert-ブトキシカルボニル

t-Bu : tert-ブチル

DPPA : ジフェニルホスホリルアジド

dppf : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

DtBPF : 1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン

T C F H : クロロ-N, N, N', N' -テトラメチルホルムアミジニウム
ヘキサフルオロホスファート

[0110] ^1H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはA C D / S p e c
M a n a g e r (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトン
が非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、ま
たは、APCI法を用いた。データは実測値 (f o u n d) を記載した。通
常、分子イオンピーク ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}-\text{H}]^-$ など) が観測されるが、
例えば、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合は、フラグ
メントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-
ブチル基が脱離したピークが観測され、水酸基を有する化合物の場合は、フ
ラグメントイオンとして、 H_2O が脱離したピークが観測されることもある。
塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイ
オンピークが観測される。

[0111] 実施例 1

3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テト
ラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-
イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0112] A) tert-ブチル 2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-
ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(1H)-カルボキシラ
ート

テトラヒドロフラン (50 mL) と 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)安息香
酸 (3.0 g, 13.39 mmol) の混合物にトリエチルアミン (5.7 mL, 40.18 mmol)
およびジフェニルホスホリルアジド (5.75 mL, 26.78 mmol) を 0°C で添
加し、反応混合物を同温度で1時間攪拌した後、室温で 1-(tert-ブチル) 3-
メチルピペラジン-1,3-ジカルボキシレート (3.92 g, 16.07 mmol) を加え
、反応混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を炭酸
水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（3 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.75–2.88 (2H, m), 3.01–3.19 (1H, m), 4.11–4.24 (3H, m), 4.54–4.65 (1H, m), 7.27–7.28 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.25$ Hz), 7.79 (1H, s).

MS : 334.2.

[0113] B) tert-ブチル 2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -カルボキシラート

tert-ブチル 2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -カルボキシラート (1.5 g, 3.46 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 混合物に、 0°C でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (17.32 mL, 17.32 mmol, 1.0M テトラヒドロフラン溶液) を加え、 70°C で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にメタノール、飽和水酸化ナトリウム水溶液を加え、1 時間攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物 (1.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.43 (9H, s), 2.67–2.79 (2H, m), 2.88 (2H, td, $J = 12.65, 3.55$ Hz), 3.63–3.69 (1H, m), 3.70–3.78 (2H, m), 3.88–3.95 (1H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.83–7.87 (2H, m).

MS : 420.38.

[0114] C) 2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3(2H)-オン 塩酸塩

tert-ブチル 2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -カルボキシラート (1.

2 g, 2.86 mmol) と 1,4-ジオキサン (20 mL) の混合物に、0℃ で4N 塩化水素 (5 mL, 1,4-ジオキサン溶液) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびn-ペンタンで洗浄し、標題化合物 (1.1 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78–2.92 (2H, m), 3.21–3.31 (2H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 3.79–3.87 (2H, m), 4.07–4.18 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 9.29 Hz), 7.85–7.93 (2H, m), 9.46–9.54 (2H, m).

MS : 320.26.

[0115] D) 6-ブromo-3-(2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) ピコリンアルデヒド

2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3(2H)-オン 塩酸塩 (0.938 g, 2.94 mmol) のトルエン (10 mL) 混合物に、0℃で炭酸カリウム (1.01 g, 7.35 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、6-ブromo-3-フルオロピコリンアルデヒド (0.5 g, 2.45 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (0.35 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.83–2.93 (2H, m), 3.24 (1H, td, J = 12.47, 3.42 Hz), 3.34–3.37 (2H, m), 3.48 (1H, d, J = 10.27 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 13.08, 2.08 Hz), 3.84 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.06–4.11 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.31 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.84–7.91 (2H, m), 9.90 (1H, s).

MS : 502.9.

[0116] E) 5-(2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) -2'-エトキシ- [2, 3'-

ビピリジン] -6-カルバルデヒド

6-ブロモ-3- (2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) ピコリンアルデヒド (0.350 g, 0.69 mmol), (2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (0.174 g, 1.04 mmol), リン酸カリウム (0.442 g, 2.09 mmol, 3.0 eq.) および [1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン錯体 (0.056 g, 0.07 mmol) の 1,4-ジオキサン-水 (10 mL, 4:1) 混合物を、室温で攪拌し、脱気操作を行った後、80℃で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (0.18 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, J = 7.09 Hz), 2.91-3.07 (2H, m), 3.30-3.49 (4H, m), 3.84 (1H, t, J = 8.68 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 13.20, 2.20 Hz), 4.30-4.39 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.09 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.46, 5.01 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.56 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.44, 2.32 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.20 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 4.89, 1.96 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.80 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 7.34, 1.96 Hz), 10.20 (1H, brs).

MS: 546.0.

[0117] 実施例 2

3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

[0118] A) 5- (2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) -2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -6-カルボン酸

5- (2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサ

ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) -2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -6-カルバルデヒド(0.150 g, 0.27 mmol) とメタノール (3 mL) の混合物に、0℃ で水酸化カリウム (0.046 g, 0.82 mmol) とメタノール (2 mL) 混合物を加え、混合物を同温度で 3 分間攪拌し、次にヨウ素 (0.027 mmol) を加え、同温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を 1 N HCl で酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0.1 g) を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.80-1.88 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.36-3.38 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86-7.88 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.20-8.26 (2H, m), 12.01 (1H, brs). MS : 562.4.

[0119] B) 3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

5- (2- (4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-オキソヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (1H) -イル) -2'-エトキシ- [2, 3'-ビピリジン] -6-カルボン酸(0.060 g, 0.11 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン (4 mL, 1:1) の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.093 mL, 0.53 mmol) と HATU (0.081 g, 0.21 mmol) を0℃ で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、塩化アンモニウム (0.028 g, 0.53 mmol) を室温で加え、反応混合物を同温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を 分取 HPLC により精製し標題化合物

(35 mg) を得た。

分取 HPLCカラム: Inertsil ODS (250*20) mm, 5 μ m, 移動相: A-0.1% トリフルオロ酢酸水溶液: B-アセトニトリル。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (3H, t, $J = 7.02$ Hz), 2.78–3.02 (2H, m), 3.33–3.48 (3H, m), 3.58 (1H, d, $J = 10.38$ Hz), 3.81 (1H, t, $J = 8.54$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 11.60$ Hz), 4.27–4.33 (1H, m), 4.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.47 (1H, brs), 7.00–7.08 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.54$ Hz), 7.49–7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 2.14$ Hz), 7.98 (1H, brs), 8.17–8.21 (3H, m).

MS: 561.3.

[0120] 実施例 3

6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-[3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 および実施例 2 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS: 519.0.

[0121] 実施例 4

3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 および実施例 2 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS: 632.3.

[0122] 実施例 5

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0123] A) tert-ブチル (3S)-4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

トルエン (100 mL)、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.08 g, 9.25 mmol) およびトリエチルアミン (1.93 mL, 13.9 mmol) 混合物に、DPPA (2.39 mL, 11.1 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、tert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (2.0 g, 9.25 mmol) を加え、100°C で 5 時間攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.6 g) を得た。

MS : 382.2.

[0124] B) tert-ブチル (8aR) -2- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラート

テトラヒドロフラン (50 mL)、tert-ブチル (3S)-4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (1.6g, 3.65 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.44 g, 5.48 mmol) の混合物に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.18 mL, 5.48 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.88 g, 2.10 mmol) を得た。

MS : 364.2.

[0125] C) (8aS)-2-[4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル]-1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-オン

テトラヒドロフラン (10 mL)、tert-ブチル (8aR) -2- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラート (0.88 g, 2.10 mmol) および 6M 塩酸 (5.0 mL) の混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した

。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、標題化合物 (0.64 g) を得た。

MS : 320.2.

[0126] D) 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

6-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (2.00 g, 12.5 mmol)、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸 (2.09 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.724 g, 0.627 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.00 mol/L, 31.3 mL, 63.7 mmol) および 1,2-ジメトキシエタン (50 mL) の混合物を、窒素気流下脱気操作を行い、80℃ に加熱した。80℃ で 2 時間攪拌した後、水および酢酸エチルを混合物に添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、無色オイルを得た。得られたオイルをヘキサンから固化させた。形成された固体をろ過し、ヘキサンで洗浄して、標題化合物 (2.67 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.16–7.22 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 10.1, 9.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, q, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.9 Hz), 10.10 (1H, s).

MS : 247.1.

[0127] E) 3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン (130.0 mg, 0.407 mmol)、6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (100 mg, 0.407 mmol) および炭酸カリウム (281 mg, 2.03 mmol) をトルエン (5 mL) 中で 110℃ にて終夜攪拌した。反応終了後、混合物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物（100 mg）を得た。

MS： 546.4.

[0128] 実施例 6

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド（100 mg, 0.183 mmol）、NaH₂PO₄（44.0 mg, 0.366 mmol）および 2-メチル-2-ブテン（389 μ L, 3.66 mmol）を tert-ブタノール（3 mL）および水（3 mL）中で混合し、NaClO₂（51.8 mg, 0.458 mmol）を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物に Na₂S₂O₃水溶液を加えた後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、残渣を得た。残渣は、さらなる精製なしに次のステップに使用した。

得られた残渣と N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（16.1 mg, 0.183 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（63.8 μ L, 0.366 mmol）および HATU（90.5 mg, 0.238 mmol）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応終了後、混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物（61.0 mg）を得た。

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 1.37（3H, t, J = 7.06 Hz），2.19（6H, s），2.42（2H, s），2.67-2.89（2H, m），3.07-3.24（1H, m），3.34-3.43（4H, m），3.46-3.56（1H, m），3.70-3.79（1H, m），3.80-3.90（1H, m），3.93-4.03（1H, m），4.44（2H, d, J = 6.97 Hz），7.13（1H, dd, J = 7.47, 4.91 Hz），7.62（2H, dd, J = 8.34, 4.49 Hz），7.82-7.93（2H, m），8.10（1H, d, J = 8.62 Hz），8.20（1H, dd, J = 4.86, 1.93 Hz），8.32（1H, dd, J = 7.52, 1.

93 Hz), 8.47-8.57 (1H, m).

MS : 632.5.

[0129] 実施例 7

3-[(8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

実施例 5 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 546.3.

[0130] 実施例 8

3-[(8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 632.5.

[0131] 実施例 9

3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-8a-メチル-3-オキソ-1,5,6,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

実施例 1 および実施例 5 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 560.3.

[0132] 実施例 10

3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0133] A) メチル (2R) -2- [[(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-プロパノイル] アミノ] ブタノエート

HATU (66.8 g, 176 mmol) を、(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルア

ミノ) -3-ヒドロキシ-プロパン酸 (28.0 g, 117 mmol)、メチル (2R)-2-アミノブタノエート 塩酸塩 (21.6 g, 140 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (45.4 g, 351 mmol) のアセトニトリル (280 mL) の混合物に、室温で加えた。混合物を同温度で週末攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した(x3)。有機層を1 M 塩酸、次いで水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して残渣 A を得た。1N 塩酸の水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して残留物Bを得た。残留物AおよびBをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して無色固形物を得た。この固体をトルエン/酢酸エチル (2 : 1) で洗浄し、無色固体 A (17.76 g) を得た。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色の固体 B (16.31 g) を得た。固体AとBを合わせて、標題化合物 (34.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54–1.80 (2H, m), 3.43–3.68 (5H, m), 4.07–4.28 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 5.03 (2H, s), 7.22 (1H, br d, J = 8.3 Hz), 7.28–7.46 (5H, m), 8.17 (1H, br d, J = 7.5 Hz).

MS : 339.2.

[0134] B) (3R,6R)-3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-2,5-ジオン

メチル (2R) -2- [[(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-プロパノイル] アミノ] ブタノエート (34 g, 100 mmol) と 10% Pd/C (1.7 g, ca.55% 含水) の メタノール (340 mL) 混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣はさらに精製することなく次の反応に用いた。

得られた残渣とメタノール (200 mL) の混合物を 80°C で 24 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (12.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.61–1.89 (2H, m), 3.52 (1H, ddd, $J = 10.7, 5.2, 3.0$ Hz), 3.61–3.82 (3H, m), 5.01 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.88 (1H, br s), 8.15 (1H, br s).

MS : 173.2.

[0135] C) *tert*-ブチル (2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

(3R, 6R)-3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-2, 5-ジオン (2.85 g, 16.6 mmol)とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、室温でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1M テトラヒドロフラン溶液, 122 mL, 122 mmol) を添加した。混合物を 70°C で 16 時間攪拌した。0°C に冷却後、メタノール (40 mL) を反応混合物に添加した。その後、6M 塩酸 (20 mL) を反応混合物に加えた。混合物を 70°C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣にトルエンを加えた。その混合物を濃縮した。さらに残渣にトルエン添加し、濃縮した。得られた残渣をさらに精製することなく次の反応に用いた。

得られた残渣のメタノール (60 mL) およびトリエチルアミン (16.8 g, 166 mmol) 混合物に、0°C でジ*tert*-ブチルジカーボネート (14.5 g, 66.3 mmol) を加えた。混合物を 70°C で 16 時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、濃縮した。

水 (30 mL) と水酸化ナトリウム (1.79 g, 44.8 mmol) の水溶液を、エタノール (60 mL) と残渣の混合物に室温で添加した。混合物を 16 時間還流させた。室温に冷却した後、水 (15 mL) と水酸化ナトリウム (895 mg, 22.4 mmol) の水溶液を混合物に添加した。

混合物を 4 時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を真空中で濃縮し、エタノールを除去した。残渣を 1M HCl の添加により pH8~9 とし、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで希釈した。次いで、食塩を混合物に添加した。この混合物を酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (2.

78 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.78 (3H, br t, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.5–1.8 (2H, m), 2.1–2.5 (4H, m), 2.5–2.7 (1H, m), 2.79 (1H, br d, $J = 11.6$ Hz), 3.79 (2H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.62 (1H, br s).

MS: 245.3.

[0136] D) *tert*-ブチル (2R, 5S)-4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート

テトラヒドロフラン (100 mL)、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン (2.61 g, 13.4 mmol) およびトリエチルアミン (3.38 g, 33.4 mmol) 混合物に、0°C でトリホスゲン (1.65 g, 5.57 mmol) を添加した。室温で16時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (20 mL)、*tert*-ブチル(2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (2.72 g, 11.1 mmol) およびトリエチルアミン (3.38 g, 33.4 mmol) の混合物を、反応混合物に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (3.12 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.3–1.6 (11H, m), 2.7–2.9 (2H, m), 3.4–3.6 (2H, m), 3.8–4.1 (4H, m), 5.68 (1H, br s), 7.6–7.7 (3H, m), 8.70 (1H, br s).

MS: 488.3.

[0137] E) *tert*-ブチル (6R, 8aR) -2- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] -6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラート

メタンスルホニルクロリド (2.31 g, 20.2 mmol) を、*tert*-ブチル (2R, 5S) -4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-2-エチル-

5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (3.12 g, 6.70 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (8.16 g, 53.6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 混合物に、0℃ にて滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物 (2.34 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.8–0.9 (3H, m), 1.4–1.7 (11H, m), 2.7–3.0 (1H, m), 3.03 (1H, td, J = 4.8, 13.6 Hz), 3.3–3.4 (1H, m), 3.58 (1H, br dd, J = 6.7, 13.3 Hz), 3.7–3.8 (2H, m), 3.9–4.1 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.8–7.9 (2H, m).

MS : 448.3.

[0138] F) (6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン

tert-ブチル (6R, 8aR) -2- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] -6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラート (2.33 g, 5.20 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (20 mL) 混合物を室温で 2 時間攪拌し、その混合液を濃縮した。残渣にトルエンを加えた。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分離し、水層に食塩を加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物 (1.81 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4–1.6 (2H, m), 2.6–2.8 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.1, 12.9 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 3.3, 7.9 Hz), 3.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.6–3.8 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.8–7.9 (2H, m).

MS : 348.2.

[0139] G) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3

-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブ
ロモ-ピリジン-2-カルバルデヒド

6-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (733 mg, 3.59 mmol)
および炭酸カリウム (993 mg, 7.19 mmol) を、(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(ト
リフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ
[1,5-a]ピラジン-3-オン (833 mg, 2.40 mmol) のトルエン (3 mL) 混合物に
、室温で添加した。混合物を 110℃ で 48 時間攪拌した。室温まで冷却後、
反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し
、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によ
り精製して、標題化合物 (661 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.72 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.4-1.7 (2H, m)
 , 3.2-3.3 (1H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.70 (1H, d, J
 = 13.1 Hz) , 3.8-4.0 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.7 (1H, m) , 7.8-
7.9 (2H, m), 9.81 (1H, s).

MS : 531.2.

[0140] H) 3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3
-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2
-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99.9 mg, 0.122 mmol) を、3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-
2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒド
ロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブロモ-ピリジン-2-カルバルデ
ヒド (651 mg, 1.22 mmol)、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸 (225 mg,
1.35 mmol) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.84 mL, 3.67 mmol) の
トルエン (8 mL) 混合物に、室温で加えた。混合物を 90 °C で 16 時間攪
拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を
酢酸エチルでセライトを通して濾過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有
機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ

、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物（390 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.5–1.7 (2H, m), 3.2–3.3 (1H, m), 3.3–3.5 (3H, m), 3.5–3.7 (1H, m), 3.74 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.8–3.9 (1H, m), 3.9–4.0 (1H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 4.9, 7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.8–7.9 (2H, m), 8.2–8.3 (2H, m), 8.33 (1H, dd, J = 2.0, 7.5 Hz), 10.02 (1H, s).

MS : 574.3.

[0141] 実施例 11

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(オキサン-4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 659.3.

[0142] 実施例 12

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 619.3.

[0143] 実施例 13

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[2-(オキサン-4-イル)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って

合成した。

MS : 673.3.

[0144] 実施例 14

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(3-ピリジン-2-イルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 680.3.

[0145] 実施例 15

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3-ヒドロキシオキサタン-3-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 647.2.

[0146] 実施例 16

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 631.3.

[0147] 実施例 17

tert-ブチル 3-[[3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(

2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 730.4.

[0148] 実施例 18

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-メチルスルホニルエチル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 667.2.

[0149] 実施例 19

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 666.3.

[0150] 実施例 20

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(オキソラン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 631.3.

[0151] 実施例 21

tert-ブチル 4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]

ル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 772. 4.

[0152] 実施例 22

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(3-ピラゾール-1-イルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 669. 3.

[0153] 実施例 23

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 5 および実施例 6 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 644. 3.

[0154] 実施例 24

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-ピロリジン-3-イルピリジン-2-カルボキサミド2塩酸塩

tert-ブチル 3-[[3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]ピロリジン-1

-カルボキシラートを塩酸で処理し、濃縮して合成した。

MS : 630.3.

[0155] 実施例 25

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ピペリジン-4-イルエチル)ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩

tert-ブチル 4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシラートを塩酸で処理し、濃縮して合成した。

MS : 672.3.

[0156] 実施例 26

3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.81-0.93 (3H, m), 1.39-1.51 (4H, m), 1.73 (1H, br dd, J = 6.83, 3.26 Hz), 2.32 (6H, s), 2.57 (2H, t, J = 6.10 Hz), 3.14 (1H, br dd, J = 11.65, 4.31 Hz), 3.41-3.62 (6H, m), 3.79 (1H, t, J = 8.62 Hz), 3.98 (1H, d, J = 12.38 Hz), 4.12 (1H, br dd, J = 10.22, 4.45 Hz), 4.46-4.55 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J = 7.52, 4.86 Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.84 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.48, 2.34 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.38 Hz), 8.15-8.17 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m).

[0157] 実施例 27

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 589.2.

[0158] 実施例 28

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-ピロリジン-3-イルピリジン-2-カルボキサミド

3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.267 mmol)

および tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (59.7 mg, 0.320 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (93.0 μ L, 0.534 mmol) および HATU (132 mg, 0.347 mmol) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製して、粗生成物を得た。粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに使用した。

粗生成物およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) 中に、6M 塩酸を加え、室温で5時間攪拌した。混合物を水酸化ナトリウム水溶液および炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をアセトニトリルおよび水で溶解し、凍結乾燥して標題化合物を得た。

MS : 630.4.

[0159] 実施例 29

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オ

キソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 672.3.

[0160] 実施例 30

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3-ヒドロキシオキサタン-3-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 675.3.

[0161] 実施例 31

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 、実施例 28 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS 658.3.

[0162] 実施例 32

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従っ

て合成した。

MS : 659.3.

[0163] 実施例 33

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 647.3.

[0164] 実施例 34

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 647.3.

[0165] 実施例 35

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 661.3.

[0166] 実施例 36

N-(2-アセトアミドエチル)-3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)

ル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 674.3.

[0167] 実施例 37

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 660.3.

[0168] 実施例 38

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 38a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

[0169] A) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

NaClO₂(507 mg, 5.60 mmol) を、3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イ

ミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] -6-(2-エトキシ-3-ピリジル) ピリジン-2-カルバルデヒド (1.61 g, 2.80 mmol)、NaH₂PO₄ (1.34 g, 11.2 mmol) および 2-メチル-2-ブテン (1.38 g, 19.6 mmol) の tert-ブタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL) および水 (5 mL) の混合物に、室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。水層にNaClを添加した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、標題化合物 (1.65 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.79 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 3.2-3.3 (4H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.73 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 4.9, 7.5 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 2.9, 8.5 Hz), 7.8-8.0 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 1.9, 4.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1.9, 7.5 Hz), 12.5-13.8 (1H, m).

MS : 590.3.

[0170] B) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

酢酸エチル-エタノール (2 mL) のtert-ブチルN-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カーバメート (255 mg, 1.27 mmol) の混合物に、4N 塩化水素／シクロペンチルメチルエーテル溶液 (12 mL) を室温で添加した。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を濃縮した。

得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (600 mg, 1.02 mmol) および N,N-ジイソ

プロピルエチルアミン (0.522 mL, 3.05 mmol) を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、HATU (464 mg, 1.22 mmol) を室温で添加し、室温で 18 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル／ジエチルエーテル (2 : 1) で 2 回抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、ヘキサン／酢酸エチルおよび酢酸エチル／メタノール) により精製して、標題化合物 (580 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (4H, t, J = 7.0 Hz), 1.48–1.73 (1H, m), 2.28 (1H, dd, J = 16.8, 5.6 Hz), 2.53–2.63 (1H, m), 3.11–3.27 (4H, m), 3.34–3.38 (1H, m), 3.41–3.53 (1H, m), 3.60 (1H, dd, J = 9.5, 7.3 Hz), 3.72 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.80–3.98 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.50–4.70 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61–7.71 (2H, m), 7.82–7.93 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.4 Hz).

MS : 674.4.

[0171] 実施例 39

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

酢酸エチル-エタノール (0.5 mL) のtert-ブチルN-[(3S)-5-オキソピロリジン-3-イル]カーバメート (27 mg, 0.135 mmol) の混合物に、4N 塩化水素／シクロペンチルメチルエーテル溶液 (0.500 mL, 2.00 mmol) を室温で添加した。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を濃縮した。

得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-

ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (25.0 mg, 0.0424 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0580 mL, 0.339 mmol) を添加した。室温で 10 分間攪拌した後、HATU (0.0322 g, 0.0847 mmol) を室温で添加し、室温で 18 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル／ジエチルエーテル(2 : 1) で2回抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、ヘキサン／酢酸エチルおよび酢酸エチル／メタノール) により精製して、標題化合物 (0.0180 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.50 (4H, m), 1.52-1.70 (1H, m), 2.24 (1H, dd, J = 16.7, 5.6 Hz), 2.52-2.60 (1H, m), 3.11-3.41 (5H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.61 (1H, dd, J = 9.9, 7.4 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.80-3.98 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.51-4.65 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.8 Hz).

MS : 672.3.

[0172] 実施例 40

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2R)-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。MS : 674.3.

[0173] 実施例 41

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]

ル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 674.3.

[0174] 実施例 42

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg, 0.0339 mmol)、4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン 塩酸塩 (15.3 mg, 0.102 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0464 mL, 0.271 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、HATU (0.0258 g, 0.0678 mmol) を室温で添加した。室温で 18 時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチル-ジエチルエーテル (2:1) で2回抽出した。合わせた抽出物

を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル およびメタノール/酢酸エチル) により精製して、標題化合物 (0.0150 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.48 (4H, m), 1.52-1.69 (1H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 2.73 (3H, d, J = 3.6 Hz), 3.10-3.40 (6H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 3.81-3.98 (2H, m), 4.37-4.60 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J

= 7.5, 2.0 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 6.6, 2.6 Hz).

MS : 686.3.

[0175] 実施例 43

tert-ブチル(2R)-2-[[[3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート

テトラヒドロフラン-水 (1.00 mL, 10:1) の tert-ブチル (2R)-2-(アジドメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (32.4 mg, 0.153 mmol) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (44.0 mg, 0.168 mmol) を室温で添加した。60 °C で 2 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、トルエンで2回共沸操作を実施した。

得られた残渣を、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、次いで3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル] -6-(2-エトキシ-3-ピリジル) ピリジン-2-カルボン酸 (30 mg, 0.0508 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0435 mL, 0.254 mmol) を加えた。この混合物に、HATU (0.0387 g, 0.102 mmol) を室温で添加した。室温で 18 時間攪拌した後、この混合物を水で希釈し、酢酸エチル-ジエチルエーテル (2:1) で 2 回抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.0250 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51 (13H, s), 1.65-1.82 (1H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 11.4, 4.3 Hz), 3.34-3.67 (5H, m), 3.71-4.05 (5H, m), 4.07-4.21 (1H, m), 4.39-4.57 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.51 (1H, m), 7.56-7.62

(1H, m), 7.69–7.73 (1H, m), 8.10–8.25 (2H, m), 8.39–9.16 (1H, m).

MS : 758.4.

[0176] 実施例 44

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[(2R)-アゼチジン-2-イル]メチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

tert-ブチル(2R)-2-[[[3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート (22 mg, 0.0290 mmol) およびギ酸 (2 mL) を 50°C で15 分間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、酢酸エチル／メタノール) により精製して、標題化合物 (0.0150 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32–1.49 (4H, m), 1.51–1.70 (1H, m), 1.99–2.10 (1H, m), 2.13–2.25 (1H, m), 2.42–2.49 (1H, m), 3.09–3.57 (9H, m), 3.69 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.78–4.00 (3H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81–7.92 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 7.5, 1.9 Hz), 8.56 (1H, t, J = 5.9 Hz).

MS : 658.3.

[0177] 実施例 45

tert-ブチル(2S)-2-[[[3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート

実施例 43 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 758.4.

[0178] 実施例 46

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-N-[(2S)-アゼチジン-2-イル]メチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 44 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 658.3.

[0179] 実施例 47

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 672.3.

[0180] 実施例 48

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 672.3.

[0181] 実施例 49

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピ

リジン-2-カルボキサミド

[0182] A) 1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸

(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミン (18.0 g, 119 mmol) とイタコン酸 (15.5 g, 119 mmol) のN-メチル-2-ピロリドン (10 mL) の混合物を 130°C で 4 時間攪拌した。水(200 mL)を反応混合物に添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。析出物をろ紙でろ過し、水で洗浄し、65°C で真空乾燥し、標題化合物 (28.8 g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.4-1.5 (3H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.19 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.20 (2H, t, J = 8.1 Hz), 12.60 (1H, br s).

MS: 264.2.

[0183] B) ベンジル(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシレート

N-メチル-2-ピロリドン (70 mL)、1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸 (12.2 g, 46.2 mmol) および炭酸セシウム (18.1 g, 55.5 mmol) の混合物に、室温で臭化ベンジル(9.49 g, 55.5 mmol)を加えた。混合物を同温度で 14 時間攪拌し、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (7.06 g) を得た。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 300 MHz) δ 1.47 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 5.5, 9.1 Hz), 3.79 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.44 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.3-7.4 (5H, m).

MS: 354.3.

[0184] C) (3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸

酢酸エチル (300 mL) およびエタノール (180 mL) 中のベンジル (3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボキシラート (29.3 g, 83.0 mmol) の溶液に 10% Pd/C (4.00 g, ca. 55% 含水) を室温にて添加した。混合物を水素雰囲気下、同温度で 6 時間攪拌した。不溶物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルおよびエタノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣にトルエンを加え、濃縮した。さらに残渣にトルエンを加え濃縮し、標題化合物 (20.7 g) を得た。

^1H NMR (CHLOROFORM- d , 300 MHz) δ 1.51 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.58 (1H, dd, J = 5.7, 9.7 Hz), 3.80 (3H, s), 5.45 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz).

MS: 264.2.

[0185] D) tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-イル]カルバメート

(3R)-1-[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸 (20.7 g, 78.5 mmol) およびトリエチルアミン (15.9 g, 157 mmol) の tert-ブタノール (90 mL) およびトルエン (180 mL) の混合物に、DPPA (32.4 g, 118 mmol) を室温にて加えた。混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。混合物に室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで結晶化し、標題化合物 (18.7 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.3-1.5 (12H, m), 2.23 (1H, dd, J = 6.1, 16.7 Hz), 2.5-2.6 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 5.20 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m).

MS : 335.2.

[0186] E) tert-ブチル N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート

硝酸アンモニウムセリウム (IV) (50.6 g, 92.3 mmol) のアセトニトリル (30 mL) および 水 (30 mL) の溶液を、氷冷下でアセトニトリル (100 mL)、水 (100 mL) および tert-ブチルN- [(3R) -1- [(1R) -1- (4-メトキシフェニル) エチル] -5-オキソ-ピロリジン-3-イル] カルバメート (12.9 g, 38.5 mmol) の混合物に添加した。混合物を室温で2 時間攪拌した。反応終了後、0℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に添加し、pH6 とした。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロフランで希釈し、食塩を添加した。混合物を酢酸エチル/テトラヒドロフランで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (6.9 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 2.04 (1H, dd, J = 16.6, 6.1 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 16.6, 8.3 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 9.6, 4.9 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 9.8, 7.2 Hz), 3.99-4.25 (1H, m), 7.14-7.38 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

MS : 145.2.

[0187] F) tert-ブチル N-[(3R)-1-メチル-5-オキソ-ピロリジン-3-イル]カルバメート

0℃ でテトラヒドロフラン (5 mL) 中の tert-ブチルN-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]カルバメート (131 mg, 0.655 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (80.9 mg, 0.721 mmol) の混合物に、ヨードメタン (102 mg, 0.721 mmol) を滴下した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで希釈した。食塩を混合物に添加した。混合物を酢酸エチル/テトラヒドロフランで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、標題化合物 (134 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.13 (1H, dd, J = 5.3, 16.8 Hz), 2.4–2.5 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 4.4, 10.0 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 7.3, 10.0 Hz), 3.9–4.1 (1H, m), 7.26 (1H, br d, J = 5.4 Hz).

MS : 159.2.

[0188] G) (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.24 g, 17.0 mmol) を、室温でアセトニトリル (40 mL) 中の tert-ブチル N-[(3R)-1-メチル-5-オキソ-ピロリジン-3-イル]カルバメート (2.43 g, 11.4 mmol) の混合物に添加した。混合物を 60°C で 4 時間攪拌し、室温まで冷却した後、混合物を濃縮した。残渣をエタノール/酢酸エチル/アセトニトリルで結晶化し、標題化合物 (2.71 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.2–2.3 (4H, m), 2.6–2.8 (4H, m), 3.25 (1H, dd, J = 2.9, 11.1 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 7.2, 11.1 Hz), 3.8–4.0 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.4–7.6 (2H, m), 8.04 (3H, br s).

MS : 115.3.

[0189] H) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

HATU (1.70 g, 4.48 mmol) を、3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (1.65 g, 2.80 mmol)、(4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (1.04 g, 3.64 mmol) およびトリエチルアミン (1.13 g, 11.2 mmol) のアセトニトリル (15 mL) の混合物に、室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、酢酸エチル／メタノール）により精製して、固体を得た。この固体をエタノール-水で結晶化し、標題化合物（1.44 g）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.3-1.5 (4H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 5.3, 16.7 Hz), 2.6-2.8 (4H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 3.37 (1H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 4.9, 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.8-8.0 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 1.9, 7.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 686.4.

[0190] 実施例 50

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-カルボキサミド

HATU (23 mg, 0.061 mmol) を、3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピロリジン-2-カルボン酸 (30 mg, 0.508 mmol)、(4S)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (7.27 mg, 0.0637 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13.1 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物に、室温に加えた。反応混合物を 18 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、酢酸エチル／メタノール）により精製して、標題化合物(19 mg)を

得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.76 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31–1.47 (4H, m), 1.52–1.74 (1H, m), 2.25–2.39 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 16.4, 8.3$ Hz), 2.74 (3H, s), 3.06–3.29 (3H, m), 3.40–3.54 (2H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 3.80–3.95 (2H, m), 4.03 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.36–4.59 (3H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz), 7.50–7.71 (2H, m), 7.84–7.94 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

MS : 686.4.

[0191] 実施例 51

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 51a

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

[0192] A) tert-ブチル (2R, 5S) -2-エチル-4- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル] -5- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

ジクロロメタン (100 mL) と 4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) アニリン (2.2g, 12.29 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下 0°C でトリエチルアミン (4.17 mL, 30.72 mmol) 、続いてトリホスゲン (1.519 g, 5.12 mmol) を加え、その反応混合物を 25°C にて20 時間攪拌した。反応混合物に、ジクロロメタン (100 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート(2.5 g, 10.24 mmol) およびトリエチルアミン (4.17 mL, 30.723 mmol) 溶液を 0°C で加え、反応混合物

を25℃ で 2 時間攪拌した。反応完了後、氷冷水 (300 mL) に注いだ。水層をジクロロメタン (300 mL x 3) で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-0.97 (3H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 2.72-2.92 (2H, m), 3.41-3.59 (2H, m), 3.73-4.10 (4H, m), 5.46-5.70 (1H, m), 7.29-7.70 (3H, m), 8.43-8.70 (1H, m).

MS : 450.2.

[0193] B) tert-ブチル (6R, 8aR) -6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラート

ジクロロメタン (30 mL) のtert-ブチル (2R, 5S) -2-エチル-4-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル] -5-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (2.3 g, 5.12 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下、25℃で 1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (6.11 mL, 40.94 mmol) を添加し、さらに 0℃ でメタンスルホンクロリド (0.99 mL, 12.79 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に氷冷水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、コンビフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (1.9 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.80 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.10-1.35 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.46-1.74 (1H, m), 2.71-3.13 (2H, m), 3.47-4.15 (5H, m), 7.57-7.74 (3H, m).

MS : 432.1.

[0194] C) (6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]-1,

5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-オン

ジクロロメタン (30 mL) の tert-ブチル (6R, 8aR) -6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボキシラート (2.4 g, 5.563 mmol) の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (4.3 mL, 55.62 mmol) を 0℃で加え、反応混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 0℃に冷却し、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (1.7 g) を得た。

残渣はさらに精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.61 (2H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.78 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 4.2, 13.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.3, 8.1 Hz), 3.50 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.60-3.76 (2H, m), 7.53-7.73 (3H, m).

MS : 331.9.

[0195] D) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルアルデヒド

(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-オン (1.7g, 5.136 mmol) のトルエン (50 mL) 混合物に、6-ブromo-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (1.56 g, 7.70 mmol) を加え、次に炭酸カリウム (2.126 g, 15.4 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 3 日加熱還流した。反応液を 25℃に冷却し、氷冷水 (200 mL) を加え、水層を酢酸エチル (2x100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、
標題化合物（2.4 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.72 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46–1.66 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J = 12.7, 4.3 Hz), 3.25–3.56 (4H, m), 3.70 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.80 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.85–3.96 (1H, m), 7.62–7.68 (3H, m), 7.68–7.75 (2H, m), 9.81 (1H, s).

MS : 515.3.

[0196] E) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (2.3 g, 4.46 mmol) をジオキサン (27 mL) および水 (3 mL) の混合物に溶解し、脱気処理をした後、25°C で (2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (1.118 g, 6.695 mmol) および炭酸カリウム (1.848 g, 13.39 mmol) を加え、反応混合物を再び 10 分間アルゴンガスで脱気操作を行った。この混合物に、Pd(DtBPF)Cl₂ (145.0 mg, 0.223 mmol) を加え、反応混合物を 100°C で 2 時間加熱した。反応完了後、反応混合物を 25°C に冷却し、水 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (2x100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物 (2.3 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.76 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45–1.73 (2H, m), 3.18–3.39 (2H, m), 3.37–3.63 (3H, m), 3.74 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.82 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.94 (1H, s), 4.46 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 4.8, 7.5 Hz), 7.64–7.68 (2H,

m), 7.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.16–8.25 (2H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz), 10.01 (1H, s).

MS : 557.7.

[0197] F) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルバルデヒド (2.0 g, 3.591 mmol) の tert-ブタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (20 mL) および2-メチル-2-ブテン (3.80 mL, 35.907 mmol) の混合物に、0°C でNaClO₂(812.0mg, 8.977 mmol)を加えた。NaH₂PO₄ (977 mg, 7.181 mmol) と水 (20 mL) の水溶液をこの混合物に0°Cで添加した。反応混合物を25°Cで2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮させた。残渣をジクロロメタン (5 mL) で溶解し、ペンタン-エーテル混合溶液 (50 mL, 4:1) を加え、15分間攪拌した。析出した固体をろ過した後、ペンタンで 2 回洗浄して、標題化合物 (1.75 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49–1.82 (2H, m), 3.23–3.34 (2H, m), 3.36–3.48 (2H, m), 3.52–3.63 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.85 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.90–4.01 (1H, m), 4.45–4.54 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.61 (4H, t, $J = 8.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.66 (1H, brs).

MS : 574.38.

[0198] G) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]

-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R,8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (120 mg) のアセトニトリル (5 mL) の攪拌した溶液に、TCFH (180 mg, 0.628 mmol) を加え、続いてアルゴン雰囲気下 25℃ でN-メチルイミダゾール(0.085 mL, 1.046 mmol) を加え、反応混合物を 25℃ で 10 分間攪拌した。混合物に (4R)-4-アミノピロリジン-2-オン (32 mg, 0.314 mmol) を 25℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に氷水を加えた。混合物を酢酸エチルで

抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、続いて逆相分取 HPLC で精製して、標題化合物 (20 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名: YMC-Actus C 18 (250×20mm、5 μm)、周囲温度: 室温、流速: 16 mL/min、移動相: A=20 mM 重炭酸アンモニウム水溶液、B=アセトニトリル。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78-0.86 (3H, m), 1.39 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.43 - 1.76 (2H, m), 2.31 (1H, dd, J = 5.5, 16.6 Hz), 2.52-2.64 (1H, m), 3.16-3.45 (5H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.63 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.85 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.91-3.96 (1H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.55-4.71 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.26-7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (3H, d, J = 6.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12-8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.47-8.71 (1H, m).

MS : 656.4.

[0199] 実施例 52

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (1.26 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、この混合物に HATU (1.00 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.752 mL) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (314 mg) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで三回水層を抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製し、固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル/ヘプタンを用いて再結晶した。混合物を、週末にわたって室温まで冷却した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。結晶を濾過して、標題化合物 (1.28 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.44 (4H, m), 1.52-1.73 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.7, 5.1 Hz), 2.62-2.75 (4H, m), 3.05-3.30, (4H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.65-4.03 (4H, m), 4.35-4.62 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.51-7.80 (4H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 670.2.

[0200] 実施例 53

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-

テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
実施例 53a

3-[(6R,8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

A) tert-ブチル (2R, 5S) -4- [(4-クロロ-2-シアノ-フェニル) カルバモイル] -2-エチル-5- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

ジクロロメタン (50 mL) と 2-アミノ-5-クロロ-ベンゾニトリル (2.3 g, 15.35 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下 0°C でトリエチルアミン (4.3 mL, 30.70 mmol)、続いてトリホスゲン (1.5 g, 5.12 mmol) を加え、その反応混合物を 25°C にて 20 時間攪拌した。反応混合物に、ジクロロメタン (50 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (2.5 g, 10.23 mmol) およびトリエチルアミン (4.3 mL, 30.7 mmol) 溶液を 0°C で加え、反応混合物を 25°C で 4 時間攪拌した。反応完了後、氷冷水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.65 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (9H, s), 1.42-1.58 (2H, m), 2.77-2.98 (2H, m), 3.42-3.63 (2H, m), 3.76-4.22 (4H, m), 5.39-5.72 (1H, m), 7.52-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.16 (1H, d, J = 6.3 Hz).

MS: 423.1.

[0201] B) tert-ブチル (6R,8aR)-2-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシラート

ジクロロメタン (40 mL) の tert-ブチル (2R, 5S) -4- [(4-クロロ-2-シ

アノ-フェニル) カルバモイル] -2-エチル-5- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (2.65 g, 6.28 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下、25℃ で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (7.5 mL, 50.24 mmol) を添加し、さらに 0℃ でメタンスルホニルクロリド (1.2 mL, 15.70 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に氷冷水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、コンビフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (2.5 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74-0.86 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.46-1.75 (2H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 2.98-3.14 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.69-3.81 (1H, m), 3.85-4.25 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.5 Hz).

MS : 405.1.

[0202] C) 2-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル

アセトニトリル (25 mL) の tert-ブチル (6R, 8aR)-2-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシラート (2.5 g, 6.17 mmol) の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (2.4 mL, 30.87 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 0℃ に冷却し、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (1.5 g) を得た。残渣はさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS : 304.9.

[0203] D) 2-[(6R, 8aS)-7-(6-ブromo-2-ホルミル-3-ピリジル)-6-エチル-3-オキソ-5

, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル

2-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル (1.5 g, 4.92 mmol) のトルエン (20 mL) 混合物に、6-ブromo-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (1.5 g, 7.38 mmol) を加え、次に炭酸カリウム (2.1 g, 14.8 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 3 日間加熱還流した。反応液を 25°C に冷却し、氷冷水 (100 mL) を加え、水層を酢酸エチル (2x100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (1.3 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43-1.83 (2H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.35-3.58 (3H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.74 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.86-4.00 (1H, m), 4.10 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.81 (1H, s).

MS: 490.2.

[0204] E) 2-[(6R, 8aS)-7-[6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-2-ホルミル-3-ピリジル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル

2-[(6R, 8aS)-7-(6-ブromo-2-ホルミル-3-ピリジル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル (1 g, 2.05 mmol)、ジオキサン (90 mL) および水 (10 mL) の混合物に脱気操作を行い、25°C で (2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (380 mg, 2.25 mmol) および炭酸カリウム (850 mg, 6.14 mmol) を加え、反応混合物を再び 10 分間アルゴンガスで脱気操作を行った。この混合物に、Pd(DtBPF)Cl₂ (70 mg, 0.102 mmol) を加え、反応混合物を 60°C

で 0.5 時間加熱した。反応完了後、反応混合物を 25℃ に冷却し、水 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (2x100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (800 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.50–1.61 (1H, m), 1.64–1.76 (1H, m), 3.39–3.54 (2H, m), 3.59–3.68 (2H, m), 3.77 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.90–4.08 (2H, m), 4.12 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.47 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.16–8.25 (2H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 10.02 (1H, s).

MS: 530.1.

[0205] F) 3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

2-[(6R, 8aS)-7-[6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-2-ホルミル-3-ピリジル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-2-イル]-5-クロロ-ベンゾニトリル (800 mg, 1.51 mmol) の tert-ブタノール (5 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL)、水 (5 mL) および 2-メチル-2-ブテン (1.6 mL, 15.1 mmol) の混合物に、0℃ で NaClO_2 (341 mg, 3.766 mmol) を加えた。混合物に NaH_2PO_4 (410 mg, 3.03 mmol) と水 (2 mL) の水溶液を添加した。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮させた。残渣をジクロロメタン (2 mL) で溶解し、ペンタン-エーテル混合溶液 (20 mL, 4:1) を加え、15分間攪拌した。析出した固体をろ過し、

標題化合物 (640 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53–1.65 (1H, m), 1.66–1.82 (1H, m), 3.27–3.37 (2H, m), 3.38–3.54 (1H, m), 3.54–3.70 (2H, m), 3.80 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.92–4.04 (1H, m), 4.11 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.50 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 4.8, 7.5 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 5.0, 8.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 1.9, 4.9 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 2.0, 7.5 Hz), 12.74 (1H, brs).

MS : 547.28.

[0206] G) 3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.628 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 攪拌溶液に、アルゴンガス雰囲気下、TCFH (180 mg, 0.628 mmol) 及び N-メチルイミダゾール (0.085 mL, 1.046 mmol) を 25°C で加えた。反応混合物を同温度で 10 分間攪拌した。反応混合物に、(4R)-4-アミノピロリジン-2-オン (30 mg, 0.274 mmol) を 25°C で加え、25°C で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を氷水に加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した (酢酸エチル/ヘキサン)、次いで逆相分取 HPLC で精製し、標題化合物 (35 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名 : YMC-Actus C

18 (250×20 mm、5 μ m)、周囲温度：室温、流速：16 mL/min、移動相：A＝20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B＝アセトニトリル。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46–1.60 (1H, m), 1.64–1.81 (1H, m), 2.30–2.37 (1H, m), 2.54–2.62 (1H, m), 3.20–3.34 (3H, m), 3.40 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.55–3.69 (3H, m), 3.78 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.91–4.03 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56–4.69 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.23–7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14–8.20 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.53–8.59 (1H, m).

MS : 629.39.

[0207] 実施例 54

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (202 mg, 0.369 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、この混合物に HATU (168 mg, 0.443 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.126 mL, 0.739 mmol) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (52.8 mg, 0.462 mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで三回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製し、固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテル/酢酸エチルを用いて 75°C にて再結晶操作を行

った。混合物を、週末にわたって室温まで冷却した。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。結晶をろ過して、標題化合物 (190 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30–1.49 (4H, m), 1.57–1.80 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.5, 5.3 Hz), 2.60–2.79 (4H, m), 3.14–3.29 (3H, m), 3.35–3.39 (1H, m), 3.42–3.52 (1H, m), 3.61–3.78 (3H, m), 3.84–4.02 (1H, m), 4.08–4.23 (1H, m), 4.35–4.67 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.00–8.10 (2H, m), 8.18 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 8.31 (1H, dd, 7.5, 2.0 Hz), 8.87 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 643.1.

[0208] 実施例 55

3-[(6R, 8aS)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 613.39.

[0209] 実施例 56

3-[(6R, 8aS)-2-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 663.25.

[0210] 実施例 57

3-[(6R, 8aS)-2-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 677.41.

[0211] 実施例 58

3-[(6R, 8aS)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

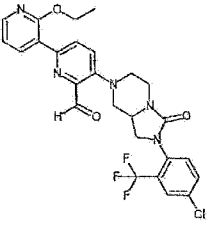
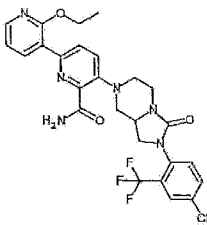
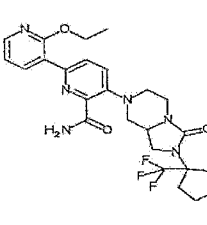
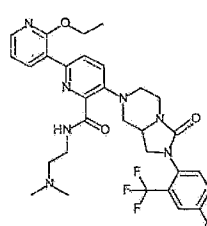
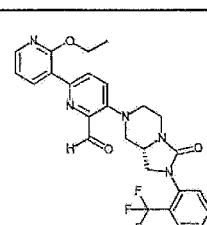
実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 627.42.

[0212] 上記に記載の実施化合物を以下の表 1-1～表 1-13 に示す。表中の MS は実測値を示す。

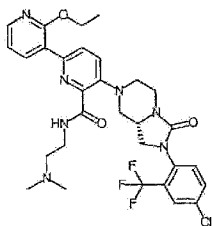
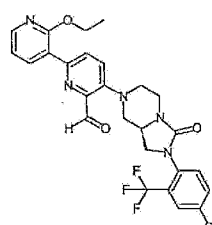
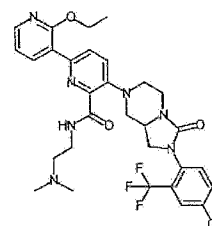
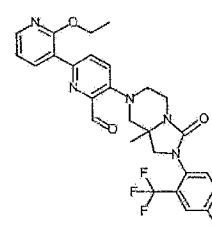
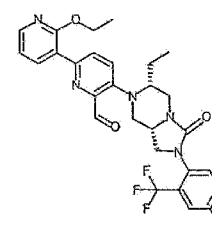
[0213]

[表1-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS
実施例 1		3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド	546.0
実施例 2		3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	561.3
実施例 3		6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-[3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	519.0
実施例 4		3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	632.3
実施例 5		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド	546.4

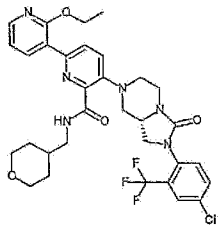
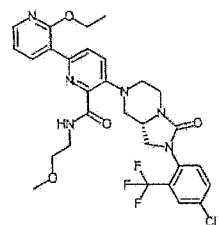
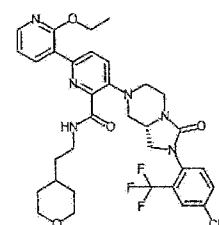
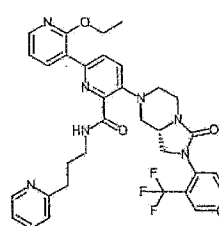
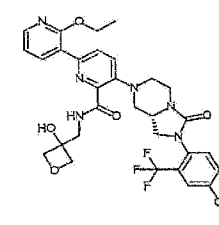
[0214]

[表1-2]

実施例 6		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメ チルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシ ピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボ キサミド	632.5
実施例 7		3-[(8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カ ルバルデヒド	546.3
実施例 8		3-[(8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメ チルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシ ピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボ キサミド	632.5
実施例 9		3-[2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメ チル)フェニル]-8a-メチル-3-オキシ -1,5,6,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5- a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ ピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルバ ルデヒド	560.3
実施例 10		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフ ルオロメチル)フェニル]-6-エチル- 3-オキシ-5,6,8,8a-テトラヒドロ- 1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イ ル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル) ピリジン-2-カルバルデヒド	574.3

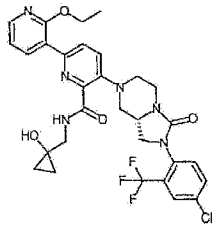
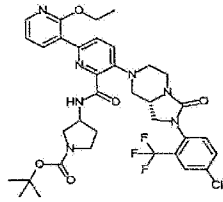
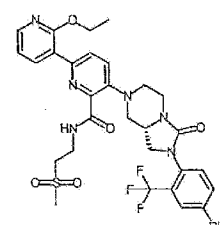
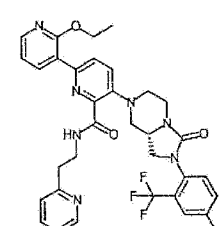
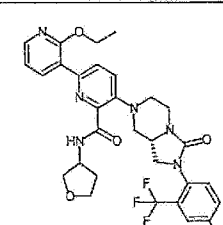
[0215]

[表1-3]

実施例 1 1		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(オキサン- 4-イルメチル)ピリジン-2-カルボキ サミド	659.3
実施例 1 2		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(2-メトキ シエチル)ピリジン-2-カルボキサミ ド	619.3
実施例 1 3		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-[2-(オキサ ン-4-イル)エチル]ピリジン-2-カル ボキサミド	673.3
実施例 1 4		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(3-ピリジ ン-2-イルプロピル)ピリジン-2-カル ボキサミド	680.3
実施例 1 5		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキシ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-[(3-ヒドロ キシオキセタン-3-イル)メチル]ピリ ジン-2-カルボキサミド	647.2

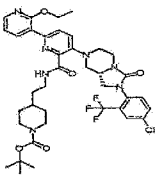
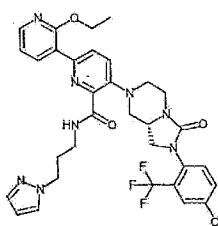
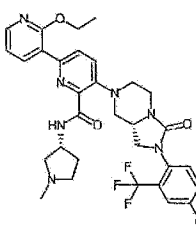
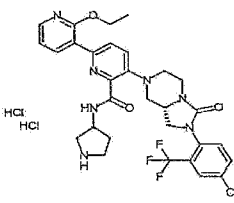
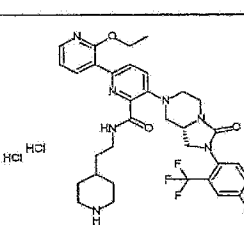
[0216]

[表1-4]

実施例 16		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキソ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-[(1-ヒドロ キシシクロプロピル)メチル]ピリジ ン-2-カルボキサミド	631.3
実施例 17		tert-ブチル 3-[[3-[(8aS)-2-[4-クロ ロ-2-(トリフルオロメチル)フェニ ル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ -1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イ ル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル) ピリジン-2-カルボニル]アミノ]ピロ リジン-1-カルボキシレート	730.4
実施例 18		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキソ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(2-メチル スルホニルエチル)ピリジン-2-カル ボキサミド	667.2
実施例 19		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキソ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(2-ピリジ ン-2-イルエチル)ピリジン-2-カルボ キサミド	666.3
実施例 20		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフル オロメチル)フェニル]-3-オキソ- 5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト キシピリジン-3-イル)-N-(オキソラ ン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミ ド	631.3

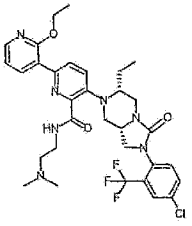
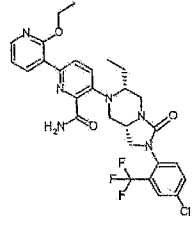
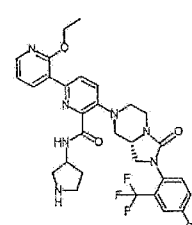
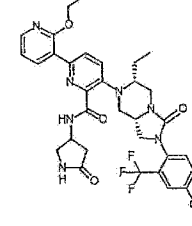
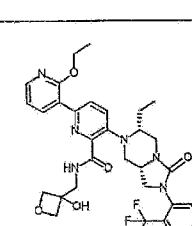
[0217]

[表1-5]

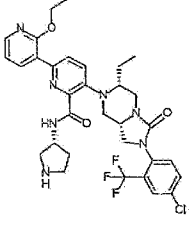
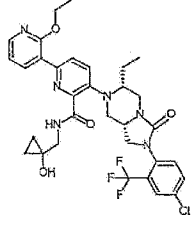
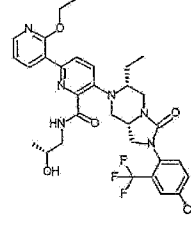
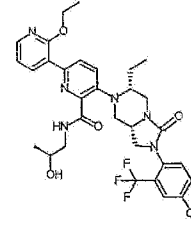
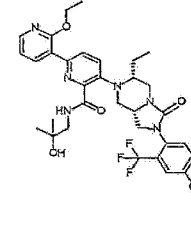
実施例 2 1		tert-ブチル 4-[2-[[3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	772.4
実施例 2 2		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(3-ピラゾル-1-イルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド	669.3
実施例 2 3		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	644.3
実施例 2 4		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-ピロリジン-3-イルピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩	630.3
実施例 2 5		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ピペリジン-4-イルエチル)ピリジン-2-カルボキサミド 2塩酸塩	672.3

[0218]

[表1-6]

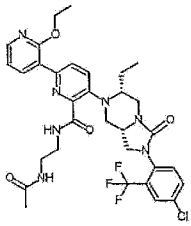
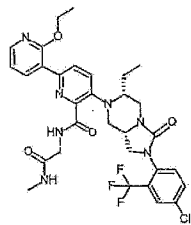
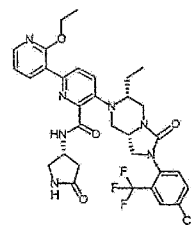
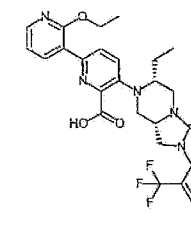
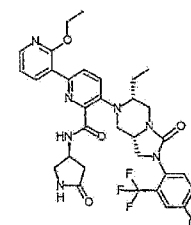
実施例 2 6		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	
実施例 2 7		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	589.2
実施例 2 8		3-[(8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-ピロリジン-3-イルピリジン-2-カルボキサミド	630.4
実施例 2 9		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	672.3
実施例 3 0		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド	675.3

[0219] [表1-7]

実施例 3 1		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	658.3
実施例 3 2		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド	659.3
実施例 3 3		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド	647.3
実施例 3 4		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド	647.3
実施例 3 5		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド	661.3

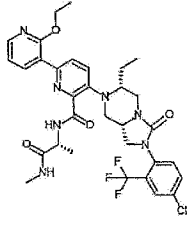
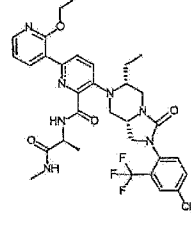
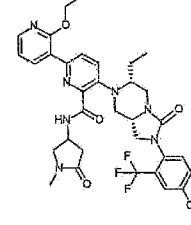
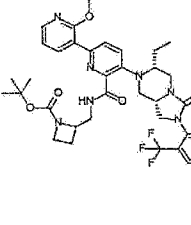
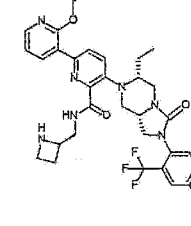
[0220]

[表1-8]

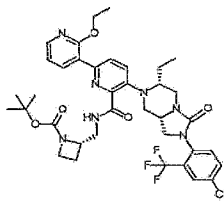
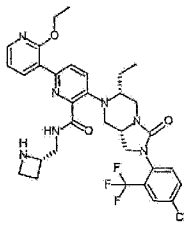
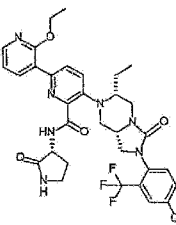
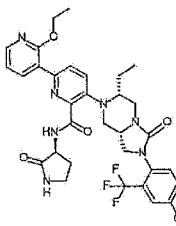
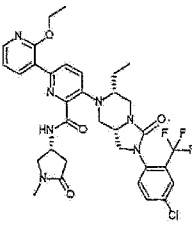
実施例 3 6		N-(2-アセトアミドエチル)-3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	674.3
実施例 3 7		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]ピリジン-2-カルボキサミド	660.3
実施例 3 8		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.4
実施例 38a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸	590.3
実施例 3 9		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.3

[0221]

[表1-9]

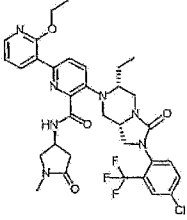
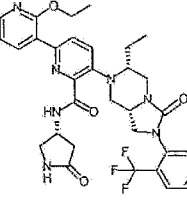
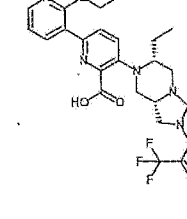
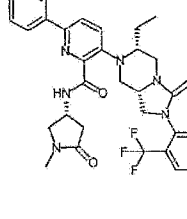
実施例 4 0		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2R)-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	674.3
実施例 4 1		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(2S)-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	674.3
実施例 4 2		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	686.3
実施例 4 3		tert-ブチル (2R)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート	758.4
実施例 4 4		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[[[(2R)-アゼチジン-2-イル]メチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	658.3

[0222] [表1-10]

実施例 4 5		tert-ブチル (2S)-2-[[[3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート	758.4
実施例 4 6		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-N-[[[(2S)-アゼチジン-2-イル]メチル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	658.3
実施例 4 7		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-2-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.3
実施例 4 8		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.3
実施例 4 9		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	686.4

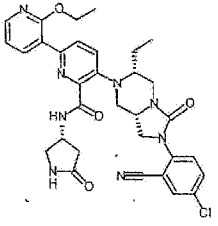
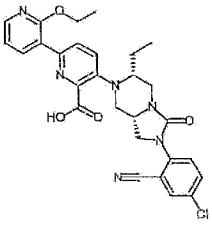
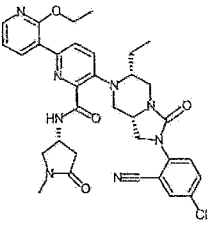
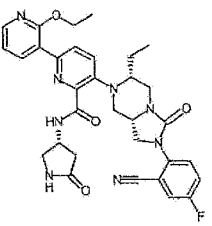
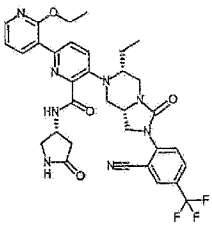
[0223]

[表1-11]

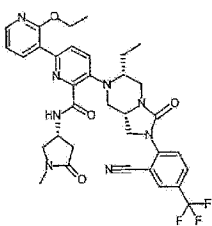
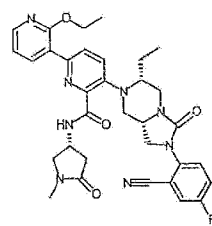
実施例 5 0		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3S)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	686.4
実施例 5 1		3-[(6R,8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	656.4
実施例51a		3-[(6R,8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸	574.4
実施例 5 2		3-[(6R,8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	670.2

[0224]

[表1-12]

実施例 5 3		3-[(6R,8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	629.4
実施例 53a		3-[(6R,8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸	547.3
実施例 5 4		3-[(6R,8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	643.1
実施例 5 5		3-[(6R,8aS)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	613.4
実施例 5 6		3-[(6R,8aS)-2-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	663.3

[表1-13]

実施例 57		3-[(6R,8aS)-2-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	677.4
実施例 58		3-[(6R,8aS)-2-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	627.4

[0226] 実施例 59

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10、実施例 38 および実施例 60 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 616.4.

[0227] 実施例 60

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 60a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エ

トキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸

[0228] A) メチル (2R) -2- [[(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-プロパノイル] アミノ] プロパノエート

(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-プロパン酸

(5 g, 20.9 mmol) とアセトニトリル (40 mL) の混合物に、メチル (2R) -2-アミノプロパノエート塩酸塩 (3.5 g, 25.1 mmol)、HATU (20 g, 52.3 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (11 mL, 62.7 mmol) をアルゴン雰囲気下室温にて加え、反応混合物を同温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1M 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.45–3.55 (1H, m), 3.61 (4H, s), 4.05–4.15 (1H, m), 4.23–4.34 (1H, m), 4.78–4.86 (1H, m), 5.01–5.06 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28–7.39 (5H, m), 8.29 (1H, d, J = 7.1 Hz).

MS : 325.3.

[0229] B) (3R,6R)-3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピペラジン-2,5-ジオン

メチル (2R) -2- [[(2R) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-ヒドロキシ-プロパノイル] アミノ] プロパノエート (6 g, 18.5 mmol) と 10% Pd/C (1.3 g, ca. 50% 含水) の メタノール (50 mL) 混合物を水素雰囲気下、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、セライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣はさらに精製することなく次の反応に用いた。得られた残渣とメタノール (30 mL) の混合物を 80°C で 16 時間撹拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (2.1 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.63–3.83 (4H, m), 5.06–5.13 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.12 (1H, s).

[0230] C) ジ tert-ブチル (2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-ピペラジン-1,4-ジカルボキシラート

(3R, 6R)-3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピペラジン-2,5-ジオン (2.1 g, 13.3 mmol) とボラン-テトラヒドロフラン錯体(1M テトラヒドロフラン溶液, 100 mL, 100 mmol) の混合物を70℃ で 16 時間攪拌した。0℃ に冷却後、メタノール (60 mL) を反応混合物に添加し、さらに5M 塩酸 (30 mL) を反応混合物に加えた。混合物を 70℃ で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をテトラヒドロフランで洗浄した。得られた残渣をさらに精製することなく次の反応に用いた。

得られた残渣のメタノール (30 mL) 混合物に、トリエチルアミン (10 mL, 73.7 mmol) およびジtert-ブチルジカーボネート (6.7 mL, 29.5 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.35-1.42 (18H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 2.90-3.07 (1H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.79-3.84 (3H, m), 4.73-4.83 (1H, m).

[0231] D) tert-ブチル (2R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボキシラート

ジ tert-ブチル (2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-ピペラジン-1,4-ジカルボキシラート (2.5 g, 7.58 mmol) のエタノール (50 mL) の混合物に、水 (25 mL) と水酸化ナトリウム (760 mg, 18.9 mmol) の水溶液を加え、16 時間加熱還流させた。0℃ に冷却後、1.5M 塩酸により pH9 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (1 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 1.20 (3H, dd, $J = 15.2, 6.9$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.62–2.66 (2H, m), 2.79–2.93 (2H, m), 3.47–3.53 (2H, m), 3.85 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.12–4.18 (1H, m).

[0232] E) tert-ブチル (2R, 5S)-4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボキシラート (1 g, 4.34 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、4-クロロ-1-イソシアナート-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (962 mg, 4.34 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.04 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.76–2.93 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.88–3.99 (4H, m), 5.69 (1H, s), 7.68 (3H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.73 (1H, s).

MS: 452.1.

[0233] F) tert-ブチル (6R, 8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボキシラート

tert-ブチル (2R, 5S)-4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピペラジン-1-カルボキシラート (1.2 g, 2.66 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 混合物に、室温にて 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (3.2 mL, 21.2 mmol) をアルゴン雰囲気下で滴下した後、メタンスルホニルクロリド (0.5 mL, 6.64 mmol) を 0°C にて滴下した。混合物を室温にて 16 時間攪拌後、氷水に加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物 (900 mg) を得た。

。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03–1.26 (3H, m), 1.42 (9H, s), 2.74–3.10 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.60–4.29 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82–7.90 (2H, m).

MS : 433.9.

[0234] G) (6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン

tert-ブチル (6R, 8aR)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシラート (900 mg, 2.07 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.6 mL, 20.7 mmol) を 0°C にて加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 0°C に冷却し、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) により精製して、標題化合物 (650 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.66–2.75 (1H, m), 2.83–2.97 (1H, m), 3.01–3.13 (2H, m), 3.19–3.27 (1H, m), 3.36–3.44 (1H, m), 3.58–3.78 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79–7.88 (2H, m).

MS : 333.7.

[0235] H) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド

6-ブromo-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (600 mg, 2.92 mmol) および炭酸カリウム (810 mg, 5.84 mmol) を、(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン (650 mg, 1.95 mmol) のトルエン (10 mL) 混合物

に室温で添加した。混合物を72 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物（635 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.24–3.16 (1H, m), 3.43–3.33 (2H, m), 3.49–3.40 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.77–3.73 (1H, m), 3.86 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.02–3.98 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91–7.84 (2H, m), 9.86 (1H, s).

MS : 517.1.

[0236] I) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (300 mg, 0.58 mmol) の 1,4-ジオキサン (18 mL) および水 (2 mL) の脱気した溶液に、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸 (145 mg, 0.87 mmol) および炭酸カリウム (240 mg, 1.74 mmol) を室温で加えた。反応混合物を再び脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下 $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.029 mmol) を加え、100°C で 2 時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物 (195 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.31 (3H, d, J = 9.5 Hz), 3.35–3.52 (2H, m), 3.55–3.63 (1H, m), 3.77–3.92 (2H, m), 4.40–4.50 (2H, m), 7.11–7.19 (1H, m), 7.62–7

.75 (2H, m), 7.85–7.93 (2H, m), 8.19–8.25 (2H, m), 8.30–8.37 (1H, m), 10.05 (1H, s).

MS : 560.3.

[0237] J) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (195 mg, 0.349 mmol) の tert-ブタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL)、水 (2 mL) および2-メチル-2-ブテン (0.4 mL, 3.45 mmol) の混合物に、NaClO₂ (80 mg, 0.872 mmol) および KH₂PO₄ (95 mg, 0.698 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) および 30% エーテルのペンタン溶液 (10 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物 (155 mg) を得た。

MS : 576.3.

[0238] K) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (45 mg, 0.391 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミ

ン (0.1 mL, 0.521 mmol) および (4R) -4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (45 mg, 0.391 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (62 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名 : YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μm)、周囲温度 : 室温、流速 : 30 mL/min、移動相 : A = 20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B = アセトニトリル。

MS : 672.4.

[0239] 実施例 61

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 61a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸

[0240] A) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブロモ-ピリジン-2-カルバルデヒド (300 mg, 0.58 mmol) の 1,4-ジオキサン (18 mL) および水 (2 mL) の脱気した溶液に、(2-メトキシ-3-ピリジニル) ボロン酸 (135 mg, 0.869 mmol) および炭酸カリウム (240 mg, 1.74 mmol)

を室温で加えた。反応混合物を再び脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下 Pd(DtBPF)Cl₂ (20 mg, 0.029 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物 (200 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.31 – 3.36 (1H, m), 3.37 – 3.42 (2H, m), 3.44 – 3.52 (1H, m), 3.56 – 3.63 (1H, m), 3.76 – 3.92 (2H, m), 3.95 – 4.00 (3H, m), 4.01 – 4.06 (1H, m), 7.15 – 7.20 (1H, m), 7.63 – 7.73 (2H, m), 7.85 – 7.92 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.22 – 8.34 (2H, m), 10.05 (1H, s).

MS : 546.2.

[0241] B) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.37 mmol) の tert-ブタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL)、水 (2 mL) および 2-メチル-2-ブテン (0.4 mL, 3.66 mmol) の混合物に、NaClO₂ (83 mg, 0.916 mmol) および KH₂PO₄ (100 mg, 0.733 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2 mL) および 20% エーテルのペンタン溶液 (20 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物 (155 mg) を得た。

MS : 562.1.

[0242] C) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.267 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (46 mg, 0.4 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.534 mmol) および (4R) -4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (46 mg, 0.4 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、標題化合物 (131 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名: YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μm)、周囲温度: 室温、流速: 30 mL/min、移動相: A = 20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B = アセトニトリル。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 16.8, 5.4 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.6, 8.8 Hz), 2.76 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.27-3.44 (4H, m), 3.60 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 9.9, 7.5 Hz), 3.80-3.97 (3H, m), 4.00 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 17.4, 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.56 (1H, s).

MS: 658.4.

[0243] 実施例62

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 10、実施例 38 および実施例 60 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 615.5.

[0244] 実施例 63

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0245] 実施例 63a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

[0246] A) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブROMO-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.483 mmol) の 1,4-ジオキサン (18 mL) および水 (2 mL) の脱気した溶液に、(2-エトキシフェニル) ボロン酸 (71 mg, 0.425 mmol) および炭酸カリウム (160 mg, 1.159 mmol) を室温で加えた。反応混合物を再び脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下 Pd(DtBPF)Cl₂ (16 mg, 0.019 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物（155 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02–1.10 (3H, m), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.22–3.28 (1H, m), 3.36–3.52 (3H, m), 3.56–3.68 (1H, m), 3.78–3.84 (1H, m), 3.88 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.98–4.08 (1H, m), 4.09–4.19 (2H, m), 7.01–7.18 (2H, m), 7.33–7.43 (1H, m), 7.62–7.70 (2H, m), 7.82–7.92 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.06 (1H, s).

MS : 559.0.

[0247] B) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (155 mg, 0.277 mmol) の *tert*-ブタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL)、水 (3 mL) および 2-メチル-2-ブテン (0.3 mL, 2.773 mmol) の混合物に、 NaClO_2 (65 mg, 0.693 mmol) および KH_2PO_4 (76 mg, 0.555 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) および 30% エーテルのペンタン溶液 (10 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物 (150 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.12–1.26 (3H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.08–3.16 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.68–3.99 (3H, m), 4.07–4.17 (2H, m), 7.00–7.08 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32–7.40 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 11.

1 Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.28–13.57 (1H, m).

MS : 575.3.

[0248] C) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.261 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (45 mg, 0.391 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.522 mmol) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (45 mg, 0.39 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を16時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (45 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名 : YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μ m)、周囲温度 : 室温、流速 : 30 mL/min、移動相 : A = 20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B = アセトニトリル。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 16.8, 5.4$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.6, 8.7$ Hz), 2.76 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 11.9, 4.1$ Hz), 3.28 – 3.45 (4H, m), 3.60 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 10.0, 7.4$ Hz), 3.84 – 4.01 (3H, m), 4.14 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.54 – 4.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 – 7.39 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 – 7.85 (3H,

m), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 6.8 Hz).

MS : 671.7.

[0249] 実施例 64

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 64a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

[0250] A) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (100 mg, 0.193 mmol) の 1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (1 mL) の脱気した溶液に、(2-メトキシフェニル) ボロン酸 (32.3 mg, 0.212 mmol) および炭酸カリウム (80 mg, 0.579 mmol) を室温で加えた。反応混合物を再び脱気操作を行った後、アルゴン雰囲気下 Pd(DtBPF)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物 (200 mg) を得た。

MS : 545.2.

[0251] B) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2

-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (75 mg, 0.138 mmol) の *tert*-ブタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (1 mL)、水 (1 mL) および 2-メチル-2-ブテン (0.15 mL, 1.38 mmol) の混合物に、NaClO₂ (32 mg, 0.344 mmol) および KH₂PO₄ (40 mg, 0.275 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) および 30% エーテルのペンタン溶液 (10 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物 (60 mg) を得た。

MS : 561.2.

[0252] C) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (60 mg, 0.107 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (20 mg, 0.16 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.214 mmol) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (20 mg, 0.16 mmol) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精

製して、標題化合物 (1.5 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名 : YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μ m)、周囲温度 : 室温、流速 : 30 mL/min、移動相 : A = 20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B = アセトニトリル。

MS : 657.6.

[0253] 実施例 65

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0254] A) tert-ブチル (2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-4-[[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]カルバモイル]ピペラジン-1-カルボキシラートジクロロメタン (25 mL)、1-(トリフルオロメチル)シクロブタンアミン (770 mg, 5.525 mmol) およびトリチルアミン (1.7 mL, 12.3 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下 0°C でトリホスゲン (606 mg, 2.046 mmol) を加え、その反応混合物を 25°C にて 16 時間攪拌した。反応混合物に、tert-ブチル (2R, 5S)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (1 g, 4.093 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液を加え、続いてトリエチルアミン (1.7 mL, 12.3 mmol) を室温で加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物をろ過し、ろ過物をジクロロメタンで洗浄した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.25 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (11H, s), 1.71-1.98 (2H, m), 2.31-2.46 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.73-3.77 (1H, m), 3.79-4.05 (3H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 6.87 (1H, s).

[0255] B) *tert*-ブチル (6*R*, 8*aR*)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8*a*-テトラヒドロ-1*H*-イミダゾ[1, 5-*a*]ピラジン-7-カルボキシレート

tert-ブチル (2*R*, 5*S*)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-4-[[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]カルバモイル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1.25 g, 3.05 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (3.65 mL, 24.4 mmol) を添加し、さらに 0°C でメタンスルホニルクロリド (0.6 mL, 7.632 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷水に加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (635 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.73-0.86 (3H, m), 1.40 (11H, s), 1.84-1.96 (2H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.42-3.54 (3H, m), 3.78-4.07 (2H, m).

[0256] C) (6*R*, 8*aS*)-6-エチル-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 5, 6, 7, 8, 8*a*-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-*a*]ピラジン-3-オン

ジクロロメタン (30 mL) の *tert*-ブチル (6*R*, 8*aR*)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8*a*-テトラヒドロ-1*H*-イミダゾ[1, 5-*a*]ピラジン-7-カルボキシレート (600 mg, 1.533 mmol) の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.45 mL, 18.4 mmol) を 0 °C で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 0°C に冷却し、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) により精製し、標題化合物 (400 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.32 – 1.52 (2H, m), 1.83 – 1.96 (2H, m), 2.26 – 2.36 (2H, m), 2.59 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83 – 2.93 (2H, m), 3.41 – 3.54 (3H, m), 3.73 – 3.97 (1H, m).

[0257] D) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド

(6R, 8aS)-6-エチル-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン (400 mg, 1.545 mmol) のトルエン (15 mL) 混合物に、6-ブromo-3-フルオロ-ピリジン-2-カルバルデヒド (475 mg, 2.317 mmol) を加え、次に炭酸カリウム (640 mg, 4.63 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 3 日加熱還流した。反応液を室温に冷却し、氷冷水 (50 mL) を加え、水層を酢酸エチル (2x100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (550 mg) を得た。

MS: 475.2.

[0258] E) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.421 mmol) を 1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (1 mL) の混合物に溶解し、脱気処理をした後、室温で (2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (106 mg, 0.631 mmol) および炭酸カリウム (175 mg, 1.262 mmol) を加え、再び脱気操作を行った。この混合物に、アルゴン雰囲気下 $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.021 mmol) を加え、反応混合物を 100°C で 2 時間加熱した。反応完了後、反応混合物を室温に冷

却し、水 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (2x100mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (200 mg) を得た。

MS : 518.2.

[0259] F) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.386 mmol) の *tert*-ブタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL)、水 (3 mL) および2-メチル-2-ブテン (0.4 mL, 3.86 mmol) の混合物に、NaClO₂ (88 mg, 0.966 mmol) および KH₂PO₄ (106 mg, 0.773 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) および 30% エーテルのペンタン溶液 (10 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物(150 mg) を得た。

MS : 534.1.

[0260] G) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エト

キシ-3-ピリジル)ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.281 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (50 mg, 0.422 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.562 mmol) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (50 mg) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、標題化合物 (36 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名：YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μm)、周囲温度：室温、流速：30 mL/min、移動相：A=20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B=アセトニトリル。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36-1.41 (3H, m), 1.41-1.51 (1H, m), 1.52-1.66 (1H, m), 1.98 (2H, q, J = 8.8 Hz), 2.33-2.45 (3H, m), 2.66 (2H, dd, J = 17.1, 8.6 Hz), 2.76 (3H, s), 3.05-3.16 (3H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 3.56-3.82 (4H, m), 4.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.53-4.58 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 7.5, 2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS: 630.7.

[0261] 実施例 66

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0262] A) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]

ル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.421 mmol) を 1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (1 mL) の混合物に溶解し、脱気処理をした後、25℃で(2-エトキシフェニル)ボロン酸 (106 mg, 0.631 mmol) および炭酸カリウム (175 mg, 1.262 mmol) を加え、再び脱気操作を行った。この混合物に、アルゴン雰囲気下 Pd(DtBPF)Cl₂ (15 mg, 0.021 mmol) を加え、反応混合物を 100℃で2時間加熱した。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (2x100mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (200 mg) を得た。

MS: 517.1.

[0263] B) 3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.387 mmol) の tert-ブタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL)、水 (2 mL) および 2-メチル-2-ブテン (0.3 mL, 2.78 mmol) の混合物に、NaClO₂ (88 mg, 0.968 mmol) および KH₂PO₄ (106 mg, 0.774 mmol) を 0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (1 mL) および 30 % エーテルのペンタン溶液 (10 mL) を加えて攪拌した。得られた結晶をろ過し、ペンタンで洗浄して、標題化合物 (150 mg) を得た。

MS : 533.2.

[0264] C) 3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.282 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、テトラフルオロホウ酸 2-ブromo-1-エチルピリジニウム (50 mg, 0.422 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.563 mmol) および (4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (50 mg) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を、1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取HPLC により精製して、標題化合物 (62 mg) を得た。

<分取 HPLC 条件>

分取 HPLC は Waters 社製自動精製装置で行った。カラム名 : YMC-Triart C18 (100×30 mm、5 μm)、周囲温度 : 室温、流速 : 30 mL/min、移動相 : A = 20 mM重炭酸アンモニウム水溶液、B = アセトニトリル。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39-1.50 (1H, m), 1.50-1.64 (1H, m), 1.98 (2H, q, J = 8.7 Hz), 2.32-2.45 (3H, m), 2.60-2.71 (3H, m), 2.75 (3H, s), 3.04-3.16 (3H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.44-3.51 (1H, m), 3.56-3.79 (4H, m), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.52-4.57 (1H,

m), 7.04 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29–7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS : 629.7.

[0265] 実施例 67

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

[0266] A) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.376 mmol)、(2-エトキシフェニル) ボロン酸 (68.7 mg, 0.414 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.564 mL) および トルエン (8 mL) の混合物に、室温で $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (30.7 mg, 0.0376 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で24 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 25℃ に冷却し、水および酢酸エチルを加え、析出物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製して、標題化合物 (80.6 mg) を得た。

MS : 573.9.

[0267] B) 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルバルデヒド (80.6 mg, 0.141 mmol)、リン酸ナトリウム (67.5 mg, 0.563 mmol)、2-メチル-2-ブテン (0.104 mL, 0.985 mmol)、tert-ブタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に、NaClO₂ (25 mg, 0.281 mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。水層に塩を加え、再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣はさらに精製することなく、次の反応に用いた。

得られた残渣 (83.4 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0485 mL, 0.283 mmol)、HATU (64.6 mg, 0.17 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、(4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (20 mg, 0.177 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) および分取 HPLC により精製して、標題化合物 (58.4 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.68 (5H, m), 2.36 (1H, dd, J = 16.6, 5.2 Hz), 2.59-2.69 (1H, m), 2.73 (3H, s), 3.02-3.30 (4H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.79-3.96 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 4.36-4.66 (1H, m), 6.97-7.19 (2H, m), 7.28-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79-7.91 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.82 (1H, d, J = 6.6 Hz).
MS: 685.1.

分取 HPLC 条件

カラム: L-Column2 ODS (20 mm I.D. × 150 mm, 5 μm)

移動相 : A) H₂O/TFA = 1000/1 (v/v) : B) MeCN/TFA = 1000/1 (v/v)

流 速 : 20 ml/min

温 度 : 室温

[0268] 実施例 67a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 589.2.

[0269] 実施例 68

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブROMO-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.376 mmol)、(2-メトキシフェニル) ボロン酸 (62.9 mg, 0.414 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.564 mL) および トルエン (8 mL) の混合物に、室温で PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30.7 mg, 0.0376 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で24 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 25℃ に冷却し、水および酢酸エチルを加え、析出物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた残渣はさらに精製することなく、次の反応に用いた。

得られた残渣 (117 mg)、リン酸ナトリウム (101 mg, 0.839 mmol)、2-

メチル-2-ブテン (0.156 mL, 1.47 mmol)、tert-ブタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に、NaClO₂ (38 mg, 0.42 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。水層に塩を加え、再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣はさらに精製することなく、次の反応に用いた。得られた残渣 (122 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0728 mL, 0.425 mmol)、HATU (97 mg, 0.255 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、(4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (30 mg, 0.266 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) および分取 HPLC により精製して、標題化合物 (16 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32–1.67 (2H, m), 2.23–2.41 (2H, m), 2.59–2.69 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.02–3.25 (3H, m), 3.36–3.51 (2H, m), 3.64–3.78 (2H, m), 3.79–3.94 (5H, m), 4.41–4.75 (1H, m), 7.00–7.21 (2H, m), 7.30–7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.74–7.99 (4H, m), 8.73–8.94 (1H, m).

MS: 671.1.

分取 HPLC 条件

カラム: L-Column2 ODS (20 mm I.D. × 150 mm, 5 μm)

移動相: A) H₂O/TFA = 1000/1 (v/v): B) MeCN/TFA = 1000/1 (v/v)

流速: 20 mL/min

温度: 室温

[0270] 実施例 68a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 575. 9.

[0271] 実施例 69

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-ブromo-ピリジン-2-カルバルデヒド (200 mg, 0.38 mmol)、(2-メトキシ-3-ピリジル) ボロン酸 (63.3 mg, 0.414 mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.564 mL) および トルエン (8 mL) の混合物に、室温で $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30.7 mg, 0.0376 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で 24 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を 25℃ に冷却し、水および酢酸エチルを加え、析出物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製し、得られた残渣はさらに精製することなく、次の反応に用いた。

得られた残渣 (116 mg)、リン酸ナトリウム (99.4 mg, 0.829 mmol)、2-メチル-2-ブテン (0.154 mL, 1.45 mmol)、tert-ブタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に、 NaClO_2 (38 mg, 0.41 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化アンモニウム水溶液を

加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。得られた水層に塩を加え、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣はさらに精製することなく、次の反応に用いた。

得られた残渣 (119 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0707 mL, 0.413 mmol)、HATU (94 mg, 0.248 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、(4R)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-オン (30 mg, 0.259 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間室温で攪拌した後、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) および分取 HPLC により精製して、標題化合物 (56.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33–1.76 (2H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.6, 5.0 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 17.0, 8.7 Hz), 2.73 (3H, s), 3.12–3.31 (4H, m), 3.36 (1H, br d, J = 6.3 Hz), 3.42–3.52 (1H, m), 3.65–3.94 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.44–4.66 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84–7.93 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.6 Hz).

MS : 672.2.

分取 HPLC 条件

カラム : L-Column2 ODS (20 mmI.D. $\times$ 150 mm, 5 μ m)

移動相 : A) $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ = 1000/1 (v/v) : B) MeCN/TFA = 1000/1 (v/v)

流速 : 20 mL/min

温度 : 室温

[0272] 実施例 69a

3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オ

キソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸

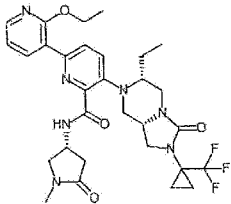
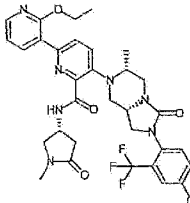
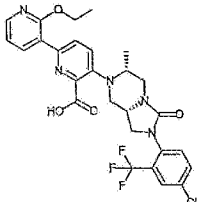
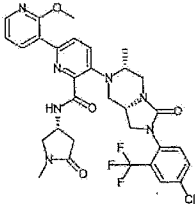
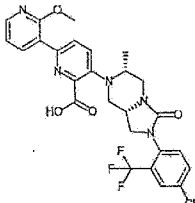
実施例 10 および実施例 38 に示した方法またはそれに準じた方法に従って合成した。

MS : 576.1.

[0273] 上記に記載の実施化合物を以下の表 2-1～表 2-4 に示す。表中の MS は実測値を示す。

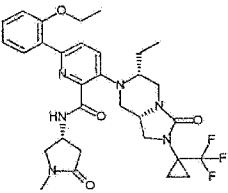
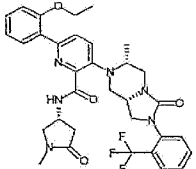
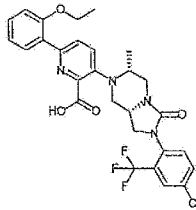
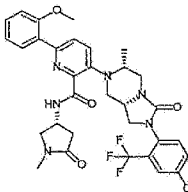
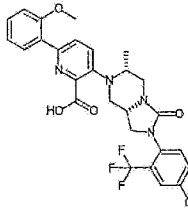
[0274]

[表2-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS
実施例 59		3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	616.4
実施例 60		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.4
実施例 60a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸	576.3
実施例 61		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	658.4
実施例 61a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸	562.1

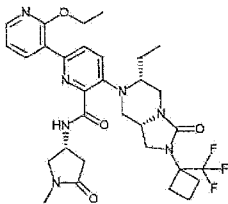
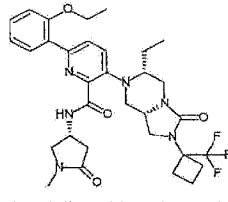
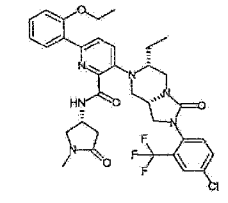
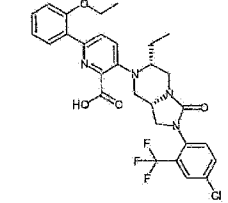
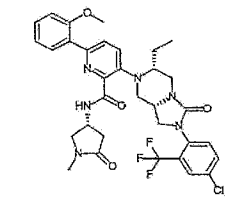
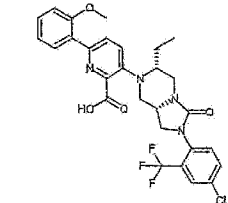
[0275]

[表2-2]

実施例 62		3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	615.5
実施例 63		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	671.7
実施例 63a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸	575.3
実施例 64		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	657.6
実施例 64a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸	561.2

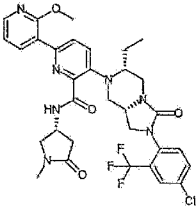
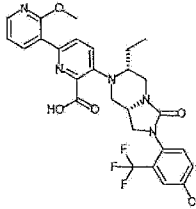
[0276]

[表2-3]

実施例 65		3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	630.7
実施例 66		3-[(6R,8aS)-6-エチル-3-オキソ-2-[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	629.7
実施例 67		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	685.1
実施例 67a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸	589.2
実施例 68		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	671.1
実施例 68a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸	575.9

[0277]

[表2-4]

実施例 69		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	672.2
実施例 69a		3-[(6R,8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)ピリジン-2-カルボン酸	576.1

[0278] 試験例 1 : 細胞内cAMP濃度を指標としたヒトMC2R阻害活性測定

予め凍結保存していたGeneBLazer MC2R-CRE-bla CHO-K1細胞 (Thermo Fisher Scientific) を融解し、培地 [ウシ胎児血清 (10% (v/v)、HyClone Laboratories)、Non-Essential Amino Acids Solution (1/100 (w/w)、Thermo Fisher Scientific)、HEPES (25 mM、Thermo Fisher Scientific)、Penicillin/Streptomycin (1/100 (w/w)、Fujifilm Wako) を含むDulbecco's Modified Eagle Medium (Thermo Fisher Scientific)] 中に懸濁した。細胞懸濁液を遠心後、上清を除去し、D-PBS(-) (Fujifilm Wako) 中に細胞を懸濁した後、再度、遠心後に上清を除去した。アッセイバッファー [HEPES pH7.5 (10 mM、Thermo Fisher Scientific)、fatty-acid free bovine serum albumin (0.01% (w/v)、Sigma)、IBMX (500 μ M、Fujifilm Wako) を含有するHank's Balanced Salt Solution (Thermo Fisher Scientific)] に細胞を再懸濁し、384 ウェル白プレート (Greiner) に1,500 cells/wellとなるように添加した。その後、アッセイバッファーを用いて調製した試験化合物を添加し、20分間静置した後、ACTH (Human 1-24) (ペプチド研究所) を含むアッセイバッファーを添加し (ACTH最終濃度、3 pM)、室温にて30分間静置し、細胞内cAMPレベルをcAMP Gs HiRange kit HTRF (PerkinElmer) を用いて測定した。化合物のMC

2Rに対する阻害率は、以下の式にて算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = (C - B) / (A - B) \times 100$$

A : 3 pM ACTH (1-24) を添加したウェルから算出したcAMP濃度

B : 3 pM ACTH (1-24) を添加していないウェルから算出したcAMP濃度

C : 3 pM ACTH (1-24) および予め設定した濃度の被検化合物を添加したウェルから算出したcAMP濃度

試験化合物の1 μ MにおけるMC2Rに対する阻害率 (%) を、表3-1～表3-4に示す。

[0279] [表3-1]

試験化合物 (実施例番号)	MC2R 阻害率 (% of inhibition)
1	100
2	99
3	81
4	100
5	100
6	100
7	91
8	90
9	99
10	100
11	97
12	100
13	99
14	100
15	100
16	100
17	91
18	100
19	100
20	99

[0280]

[表3-2]

21	82
22	100
23	100
24	100
25	99
26	100
27	100
28	100
29	100
30	100
31	100
32	100
33	100
34	96
35	100
36	100
37	100
38	100
38a	91
39	100

[0281]

[表3-3]

40	100
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	100
47	100
48	100
49	100
50	100
51	100
52	100
53	100
54	100
55	100
56	100
57	100
58	100
59	87

[0282] [表3-4]

60	97
61	97
62	98
63	100
64	95
65	89
66	97
67	94
68	96
69	92

[0283] 上記のように、本化合物は、優れたMC 2 R阻害作用を有することが示された。

[0284] 試験例 2 : マウスにおけるACTH誘導性コルチコステロン分泌の抑制作用

試験には9週齢の雄性ICRマウス（日本チャールス・リバー株式会社）を用いた。マウスは体重を指標に各群に割り付け、1群は5匹とした。試験化合物は0.5% (w/v) メチルセルロース溶液に懸濁した。ACTH (1-24) (A0948、LKT Laboratories, Inc.) は生理食塩水に溶解した。試験化合物 (10 mg/kg) または溶媒をマウスに経口投与し、その1時間後にACTH溶液 (100 μ g/kg) を皮下投与した。ACTH投与前および投与0.5, 1, 2時間後に尾静脈から採血を実施し、血漿中のコルチコステロン濃度をELISAキット (EC3001-1, Assaypro) を用いて測定した。各時点の血漿中コルチコステロン濃度を用いて、投与2時間後までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-2h})を算出した。

溶媒投与群の AUC_{0-2h} に対する試験化合物群の AUC_{0-2h} の割合を表 4 に示す。

[0285] [表4]

実施例番号 (10 mg/kg, <i>p.o.</i>)	血漿中コルチコステロン AUC_{0-2h} (% of vehicle, mean $\pm$ S.D.)
30	8.6 $\pm$ 2.4
31	61.1 $\pm$ 7.3
34	15.6 $\pm$ 4.9
37	14.0 $\pm$ 1.8
38	14.2 $\pm$ 4.3
47	17.5 $\pm$ 4.4
49	7.7 $\pm$ 2.5

[0286] 上記のように、本化合物は、ACTHによるコルチコステロン分泌亢進に対して優れた抑制作用を有することが示された。

[0287] 以下に実施例 1 の化合物を含有する製剤例を示して、本化合物の製剤について説明する。ただし、本化合物の製剤の形態は、これらに限定されるものではない。

[0288] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg

4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
計	6 0 m g

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0289] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1 0 0 0 錠 計	1 4 0 g

1)、2)、3) の全量および30 g の4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 g の4) および1 g の5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30 mg を含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

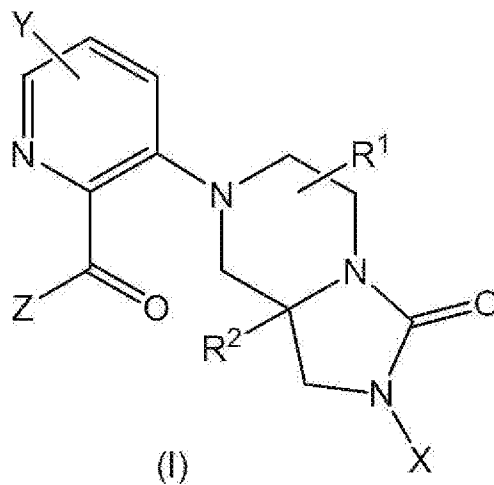
[0290] 本発明は、その一つの実施の形態として、優れたMC2Rアンタゴニスト作用を有し、ACTHシグナル異常が関与する疾患、特に、内分泌系疾患（例、クッシング病、異所性ACTH症候群、異所性CRH症候群、先天性副腎過形成または多嚢胞性卵巣症候群）、代謝性疾患（例、肥満症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症またはサルコペニア）、心血管系疾患（例、高血圧症、動脈硬化）、中枢神経系疾患（例、鬱病、認知症、不眠症）、眼疾患（例、白内障、緑内障）、または感染症等の予防または治療剤として、医薬の分野で有用な化合物を提供する。

[0291] 本出願は、日本で出願された特願2023-080580（出願日：2023年5月16日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 下記の式 (I) :

[化1]



[式中、

R¹は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

Xは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基を示し、

Yは、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよいアリール基を示し、および

Zは、水素原子、水酸基、NH₂、またはNHR³

(式中、R³は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよい飽和環基を示す。)

を示す。]

で表される化合物(「化合物(I)」)またはその塩。

[請求項2] Xが、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、

Yが、置換されていてもよい窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよいアリール基である、
請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項3] Xが、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよい5ないし14員窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、
Yが、置換されていてもよい5ないし14員窒素含有芳香族複素環基、または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基である、
請求項2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] Xが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、
Yが、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよいフェニル基である、
請求項3に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] Xが、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい飽和炭化水素環基であり、および、
Yが、置換されていてもよいピリジル基、または置換されていてもよいフェニル基である、
請求項4に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] Xにおける「置換されていてもよい飽和炭化水素環基」が、「置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基」である、
請求項3～5のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] Xが、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基である、
請求項5に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] Zが、水素原子、水酸基、NH₂、またはNHR³
(式中、R³は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置

換されていてもよい3ないし8員飽和環基を示す。)

である、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項9]

R^1 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、

Xが、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または、

1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の1～3個により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり、

Yが、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基、または1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基であり

および、

Zが、水素原子、水酸基、 NH_2 、または

NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ないし8員単環式非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ) カルボニル基、および

C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(i i) C_{1-6} アルキル基、
 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、および
オキシ基

から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい3ないし8員単環式飽和環基を示す。)

である、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項10] Xが、1) ハロゲン原子、2) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および3) シアノ基、から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、および、

Yが、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいピリジル基である、

請求項9に記載の化合物またはその塩。

[請求項11] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基であり、および、
 R^2 が、水素原子である、

請求項9に記載の化合物またはその塩。

[請求項12] Zが、水素原子、水酸基、 NH_2 、または NHR^3

(式中、 R^3 は、

(i) ヒドロキシ基、

C_{1-6} アルコキシ基、

(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル) アミノ基、

C_{3-10} シクロアルキル基、

5ないし6員単環式窒素含有芳香族複素環基、

3ないし8員単環式酸素含有非芳香族複素環基、

C_{1-6} アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい3ない

し 8 員単環式窒素含有非芳香族複素環基、
C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、
(モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル基、および
C₁₋₆アルキル-スルホニル基
から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アル
キル基、または、
(i i) (a) 3 ないし 8 員単環式酸素含有飽和複素環基、または
(b) C₁₋₆アルキル基、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、および
オキシ基
から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8
員単環式窒素含有飽和複素環基を示す)
である、
請求項 9 に記載の化合物またはその塩。

[請求項13] Z が、水酸基、または N H R³
(式中、R³は、
(a) 3 ないし 8 員単環式酸素含有飽和複素環基、または
(b) C₁₋₆アルキル基、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、および
オキシ基
から選択された 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 8
員窒素含有飽和複素環基を示す)
である、
請求項 1 2 に記載の化合物またはその塩。

[請求項14] R¹ が、C₁₋₆アルキル基であり、
R² が、水素原子であり、
X が、1) ハロゲン原子、2) 1～3 個のハロゲン原子で置換されて
いてもよい C₁₋₆アルキル基、および 3) シアノ基から選択された 1

～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基であり、
Yが、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいピリジ
ル基であり、および、

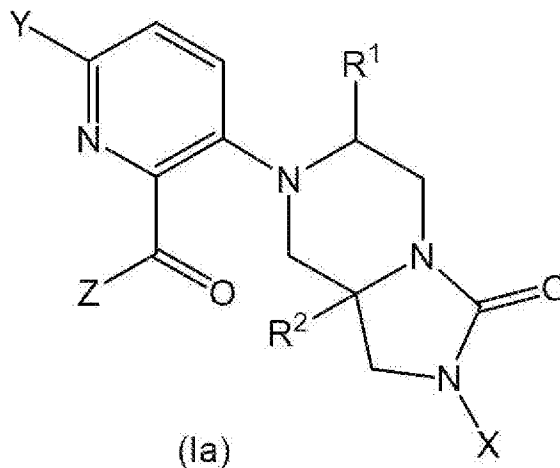
Zが、水酸基、またはNH R³

(式中、R³は、C₁₋₆アルキル基およびオキソ基から選択された1
～3個の置換基で置換されていてもよいピロリジニル基を示す。
である、

請求項9に記載の化合物またはその塩。

[請求項15] 化合物(1)が、以下の式(1a)：

[化2]



で表される構造を有するものである、

請求項1～5、または請求項7～14のいずれか1項に記載の化合物
またはその塩。

[請求項16] 3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エ
チル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン
-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキ
ソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、
3-[(6R, 8aS)-6-エチル-2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェ
ニル]-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジ
ン-7-イル]-6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オ

キソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、
3-[(6R, 8aS)-2-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-6-エチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-エトキシピロリジン-3-イル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、
3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシ-3-ピリジニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、
3-[(6R, 8aS)-2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-3-オキソ-5, 6, 8, 8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-6-(2-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、
または上記各化合物の塩、
から選択される化合物またはその塩である、
請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

- [請求項17] 請求項 1 に記載の化合物またはその塩を、有効成分として含有する医薬。
- [請求項18] MC 2 R アンタゴニストである、請求項 1 7 に記載の医薬。
- [請求項19] 内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防または治療剤である、請求項 1 7 または 1 8 に記載の医薬。
- [請求項20] クッシング病、異所性 A C T H 症候群、異所性 C R H 症候群、先天性副腎過形成、多嚢胞性卵巣症候群、肥満症、2 型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、サルコペニア、高血圧症、動脈硬化、鬱病、認知症、不眠症、白内障、緑内障および／または感染症の予防または治療剤である、請求項 1 9 に記載の医薬。
- [請求項21] 請求項 1 に記載の化合物またはその塩の有効量を、その投与を必要

とする哺乳動物に投与することを含む、内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療方法。

[請求項22] 内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療のために使用される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項23] 内分泌系疾患、代謝性疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、眼疾患、および／または感染症の予防および／または治療のための医薬を製造するための、請求項1に記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/017921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; **A61K 31/4985**(2006.01)i; **A61P 3/00**(2006.01)i; **A61P 3/04**(2006.01)i; **A61P 3/10**(2006.01)i; **A61P 5/00**(2006.01)i; **A61P 5/38**(2006.01)i; **A61P 9/00**(2006.01)i; **A61P 9/10**(2006.01)i; **A61P 9/12**(2006.01)i; **A61P 15/00**(2006.01)i; **A61P 19/10**(2006.01)i; **A61P 25/00**(2006.01)i; **A61P 25/24**(2006.01)i; **A61P 27/02**(2006.01)i; **A61P 27/06**(2006.01)i; **A61P 27/12**(2006.01)i; **A61P 31/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i

FI: C07D487/04 144; A61P5/38; A61P27/06; A61P27/12; A61P25/24; A61P9/10 101; A61P9/12; A61P19/10; A61P3/10; A61P3/04; A61P15/00; A61P31/00; A61P27/02; A61P25/00; A61P9/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P43/00 111; A61K31/4985; C07D487/04 CSP

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/04; A61K31/4985; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/10; A61P5/00; A61P5/38; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P15/00; A61P19/10; A61P25/00; A61P25/24; A61P27/02; A61P27/06; A61P27/12; A61P31/00; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAlplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2021-528375 A (CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) claims, examples	1-23
A	JP 2022-553832 A (CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.) 26 December 2022 (2022-12-26) claims, examples	1-23
A	JP 2004-501917 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 22 January 2004 (2004-01-22) claims, examples, scheme 8	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 July 2024

Date of mailing of the international search report

23 July 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/017921

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	KIM, Sun Hee et al. Discovery of CRN04894: A Novel Potent Selective MC2R Antagonist, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2024, 15(4), pp. 478-485, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.3c00514 entire text	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/017921

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2021-528375	A	21 October 2021	WO	2019/236699	A1	
				claims, examples			
				JP	2024-9837	A	
				US	2019/0367481	A1	
				US	2020/0010452	A1	
				US	2020/0216415	A1	
				US	2021/0238164	A1	
				US	2021/0002254	A1	
				US	2024/0109866	A1	
				EP	3802500	A1	
				KR	10-2021-0005995	A	
				CN	112533904	A	
				TW	202016089	A	
				CA	3101644	A	
				AU	2019280689	A	
				SG	11202012071T	A	
				IL	279152	A	
				BR	112020024577	A	
				MA	52806	A	
				MX	2020013085	A	
JP	2022-553832	A	26 December 2022	US	2023/0015914	A1	
				WO	2021/091788	A1	
				EP	4054583	A1	
JP	2004-501917	A	22 January 2004	(Family: none)			

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i;
A61P 3/10(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 5/38(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i;
A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 19/10(2006.01)i;
A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i;
A61P 27/12(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: C07D487/04 144; A61P5/38; A61P27/06; A61P27/12; A61P25/24; A61P9/10 101; A61P9/12; A61P19/10;
A61P3/10; A61P3/04; A61P15/00; A61P31/00; A61P27/02; A61P25/00; A61P9/00; A61P3/00; A61P5/00;
A61P43/00 111; A61K31/4985; C07D487/04 CSP

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

C07D487/04; A61K31/4985; A61P3/00; A61P3/04; A61P3/10; A61P5/00; A61P5/38; A61P9/00; A61P9/10;
A61P9/12; A61P15/00; A61P19/10; A61P25/00; A61P25/24; A61P27/02; A61P27/06; A61P27/12; A61P31/00;
A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報1922-1996年
日本国公開実用新案公報1971-2024年
日本国実用新案登録公報1996-2024年
日本国登録実用新案公報1994-2024年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2021-528375 A（クリネティックス ファーマシューティカルズ, インク.） 21.10.2021（2021 - 10 - 21） 特許請求の範囲、実施例	1-23
A	JP 2022-553832 A（クリネティックス ファーマシューティカルズ, インク.） 26.12.2022（2022 - 12 - 26） 特許請求の範囲、実施例	1-23
A	JP 2004-501917 A（ファイザー・プロダクツ・インク）22.01.2004（2004 - 01 - 22） 特許請求の範囲、実施例、スキーム 8	1-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“I” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
08.07.2024

国際調査報告の発送日
23.07.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

早乙女 智美 4P 3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	KIM, Sun Hee et al., Discovery of CRN04894: A Novel Potent Selective MC2R Antagonist, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2024, 15(4), pp. 478-485, DOI: 10.1021/acsmchemlett.3c00514 全文	1-23

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/017921

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2021-528375	A	21.10.2021	WO	2019/236699	A1	
				特許請求の範囲、実施例			
				JP	2024-9837	A	
				US	2019/0367481	A1	
				US	2020/0010452	A1	
				US	2020/0216415	A1	
				US	2021/0238164	A1	
				US	2021/0002254	A1	
				US	2024/0109866	A1	
				EP	3802500	A1	
				KR	10-2021-0005995	A	
				CN	112533904	A	
				TW	202016089	A	
				CA	3101644	A	
				AU	2019280689	A	
				SG	11202012071T	A	
				IL	279152	A	
				BR	112020024577	A	
				MA	52806	A	
				MX	2020013085	A	
				ZA	202007343	B	
				EA	202092699	A	

JP	2022-553832	A	26.12.2022	US	2023/0015914	A1	
				WO	2021/091788	A1	
				EP	4054583	A1	

JP	2004-501917	A	22.01.2004	(ファミリーなし)			
