

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5808408号  
(P5808408)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月18日 (2015.9.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 0  
 C O 7 D 487/04 1 4 5  
 C O 7 D 487/04 1 4 4  
 C O 7 D 487/04 C S P  
 A 6 1 K 31/502

請求項の数 17 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-523468 (P2013-523468)  
 (86) (22) 出願日 平成23年7月26日 (2011.7.26)  
 (65) 公表番号 特表2013-535491 (P2013-535491A)  
 (43) 公表日 平成25年9月12日 (2013.9.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2011/001223  
 (87) 国際公開番号 W02012/019427  
 (87) 国際公開日 平成24年2月16日 (2012.2.16)  
 審査請求日 平成26年5月21日 (2014.5.21)  
 (31) 優先権主張番号 201010248307.5  
 (32) 優先日 平成22年8月9日 (2010.8.9)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 509152219  
 ジェンス ハンセン ファーマセウティカル  
 カンパニー リミテッド  
 中華人民共和国 ジェンス 2 2 2 0 4 7  
 リエンユンガン エコノミック・アンド・  
 テクニカル・ディベロップメント・ゾーン  
 (74) 代理人 100153394  
 弁理士 謝 卓峰  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (72) 発明者 タン、ポンチョ  
 中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5  
 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・  
 ロード No. 2 7 9

最終頁に続く

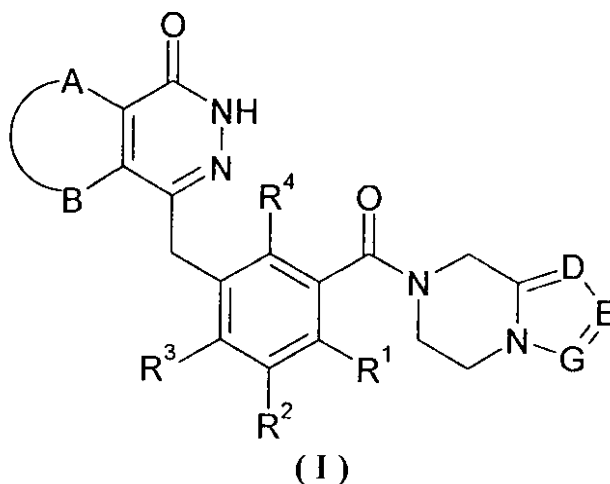
(54) 【発明の名称】 フタラジノンケトン誘導体、その製造法および医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩：

【化 1】



(I)

式中、A および B は、結合している炭素原子と一緒にアリアルを形成し、；

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> または R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキルおよび

アルコキシルから成る群から選択され、；

D, E または G は、それぞれ独立して、窒素原子および C ( R <sup>8</sup> ) から成る群から選択され；

R <sup>5</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから成る群から選択され；

R <sup>6</sup> または R <sup>7</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから成る群から選択され；

または、R <sup>6</sup> および R <sup>7</sup> は、結合している N 原子と一緒にヘテロシクリルを形成してもよく、該ヘテロシクリルは 1 以上の N、O または S ( O )<sub>m</sub> のヘテロ原子を含んでいて、さらに該ヘテロシクリルはアルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアルコキシルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

R <sup>8</sup> は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6 R^7$ 、 $OC(O)NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から選択され、該アルキルまたはアルコキシルは、それぞれ独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

m は 0、1 および 2 から成る群から選択され；そして

n は 0、1 および 2 から成る群から選択される。

#### 【請求項 2】

アリールがフェニルである、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 3】

R <sup>1</sup> が水素である、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 4】

R <sup>1</sup> がハロゲンである、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 5】

R <sup>1</sup> がフッ素原子である、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 6】

R <sup>8</sup> が水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、 $C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から選択されたものであって、該アルキルは 1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 7】

R <sup>8</sup> がトリフルオロメチルである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 8】

R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、R <sup>3</sup> または R <sup>4</sup> が、それぞれ独立して水素である、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 9】

R <sup>2</sup>、R <sup>3</sup> または R <sup>4</sup> がそれぞれ独立して水素であり、R <sup>1</sup> がハロゲンである、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 10】

R <sup>2</sup>、R <sup>3</sup> または R <sup>4</sup> がそれぞれ独立して水素であり、R <sup>1</sup> がフッ素原子である、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 11】

10

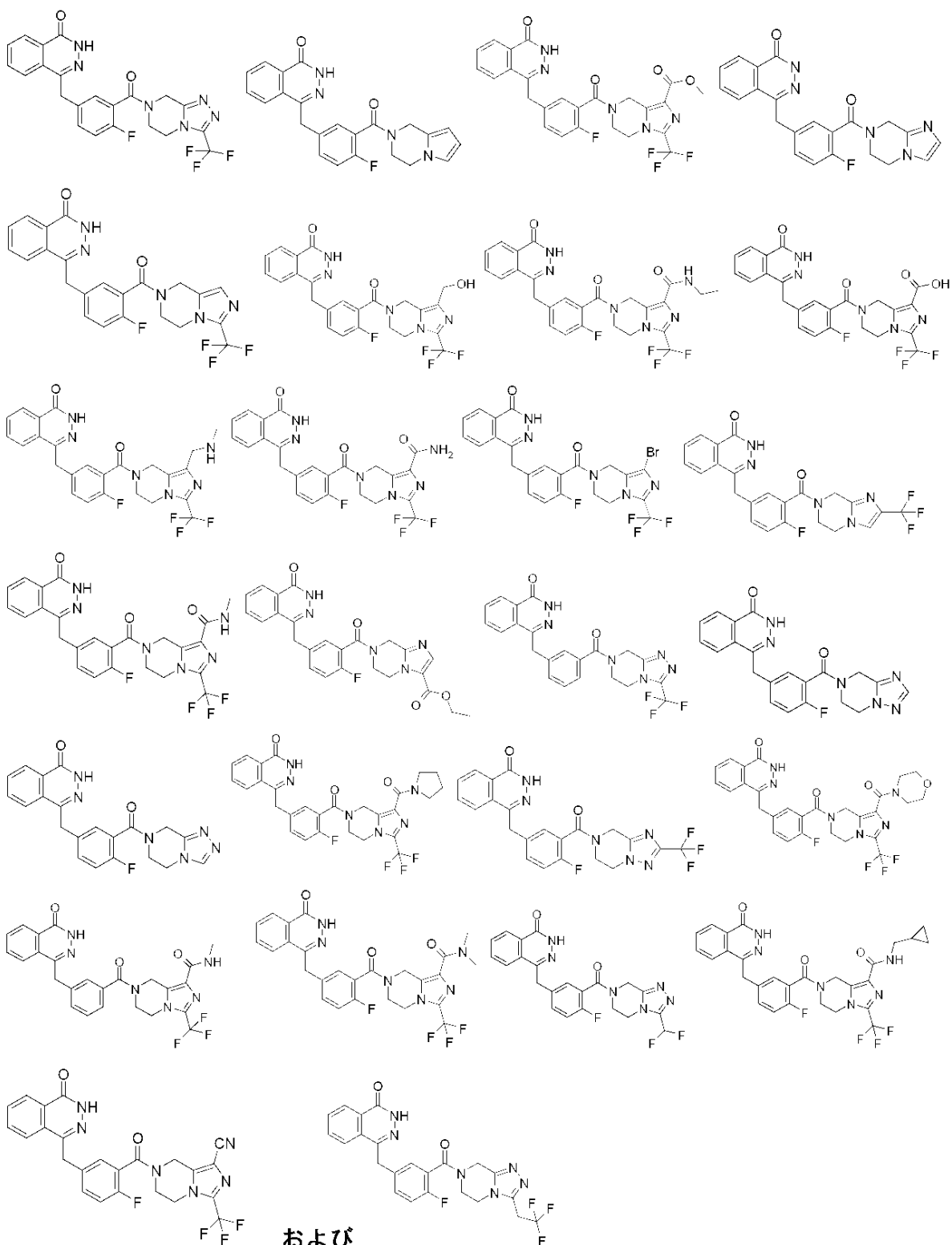
20

30

40

50

化合物が、  
【化 2】

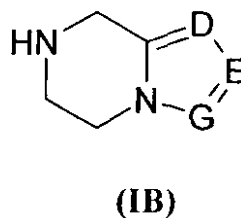
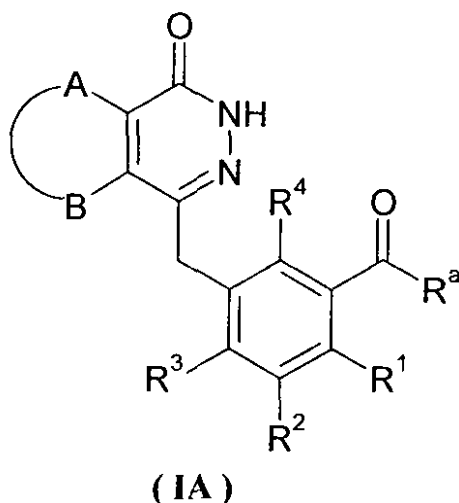


から成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

製造法が：

## 【化 3】



式 ( I A ) の化合物をカルボン酸に加水分解する任意の工程と、カルボン酸を式 ( I B ) の化合物またはその塩と反応させて式 ( I ) の化合物を得る工程 ( 式中 :  $R^a$  は、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアルコキシルから成る群から選ばれ ; A , B , D , E , G および  $R^1 \sim R^4$  は請求項 1 で定義されたものである ) を含む、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造法。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

P A R P 阻害剤の製造における請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 1 5】

癌治療におけるアジュバント、または腫瘍細胞を電離放射線もしくは化学療法に敏感にさせる薬物の製造における請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 1 6】

乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、肝臓がんおよび大腸がんから成る群から選択される癌の治療用薬物の製造における請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の使用または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 1 7】

さらにテモゾロミド、アドリマイシン、タキソール、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタピンおよびベバシズマブから成る群から選ばれる治療上の有効量の薬が使用される、請求項 1 4 , 1 5 または 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は式 ( I ) で表される新規のフタラジノンケトン誘導体、その製造法、その誘導体を含む医薬組成物、および治療剤としての、特にポリ A D P リボースポリメラーゼ ( P A R P ) 阻害剤としてのそれらの用途に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

10

20

30

40

50

化学療法と放射線療法が、癌を治療するための2つの一般的な方法である。両方の治療法とも一本鎖および/または二本鎖DNAの切断を引き起こして細胞毒性を生じさせ、その結果、染色体損傷で標的とする腫瘍細胞を死滅させるものである。DNA損傷シグナルへの応答で重要なものは、制御部位における細胞周期のシグナルが活性化されることであり、DNA損傷については有糸分裂から細胞を守り、それによって細胞が損傷されるのを防止することである。たいていの場合、腫瘍細胞は細胞周期の制御シグナルが欠損していて、高い増殖速度を有している。それ故、腫瘍細胞は特有のDNA修復メカニズムを持っていて、それにより迅速に応答して増殖制御に関係する染色体の損傷を修復することができ、その結果、ある治療の細胞傷害効果から腫瘍細胞を救って、生き続けさせることができると思われる。

10

#### 【0003】

臨床応用においては、化学療法薬の有効濃度や放射線療法の放射線強度が、これらのDNA修復メカニズムと争って標的腫瘍細胞に対する殺効果を確保している。しかしながら、腫瘍細胞はそのDNA損傷修復メカニズムを強化することによって治療に対する耐性を発達させ、致命的なDNA損傷から生き残ることができる。耐性に打ち勝つためには、通常、治療薬の投与量や放射線強度を増加させる必要がある。このアプローチは病変近傍の正常組織に副作用を生じ、次いで重篤な副作用により治療方針を複雑にして治療のリスクを増加させる。一方、増加し続ける耐性は治療効果を減少させるため、DNA損傷剤の細胞毒性は、DNA損傷シグナルによって促進される修復メカニズムをコントロールすることによって腫瘍細胞の特異性に合うように改良することができると結論できる。

20

#### 【0004】

ポリADPリボシル化活性を特徴とするPARP（ポリADPリボースポリメラーゼ）は、18の核酵素と細胞質酵素のスーパーファミリーで構成されている。そのようなポリADPリボシル化の効果は、標的タンパクの活性とタンパク間の相互作用を調整し、そしてDNA修復や細胞死を含む他の多くの基本的な生物学的プロセスを制御することができる。また、ゲノム安定性もポリADPリボシル化と関係している（非特許文献1参照）。

#### 【0005】

PARP-1の活性は、細胞PARP活性全体の約80%を占めている。もっともPARP-1に類似しているPARP-2とともに、PARP-1は、PARPファミリーの中でDNA損傷修復能を持つメンバーである。DNA損傷のセンサーおよびシグナル蛋白として、PARP-1はDNA損傷部位を迅速に検知して、それらの部位に直接結合し、次いでDNA修復に必要な種々の蛋白の凝集を誘発して、DNA損傷を修復することを可能ならしめている。細胞がPARP-1を欠いている場合は、PARP-2がPARP-1の代わりにDNA損傷の修復を行うことができる。

30

#### 【0006】

正常細胞に比べ、固形腫瘍ではPARPタンパクの発現が一般に亢進していることが研究から明らかになっている。また、遺伝子に関連するDNA修復が欠損（BRCA-1やBRCA-2等）している腫瘍（乳がんや卵巣がん等）は、PARP-1阻害剤に非常に感受性が高いことを示している。これは、トリプルネガティブ乳がんと呼ばれる腫瘍の治療における単剤としてPARP阻害剤の使用が可能であることを示している（非特許文献2および3参照）。同時に、DNA損傷の修復メカニズムは、化学療法薬や電離放射線治療によって生じた耐性へ応答する腫瘍細胞のメインメカニズムであるため、PARP-1はがん治療の新しい方法を探索するための有効なターゲットであると考えられる。

40

#### 【0007】

PARP阻害剤は、PARP触媒基質として用いることができるNAD<sup>+</sup>ニコチンアミドをその類縁体開発のテンプレートとして用いて早期に開発し、デザインできる。NAD<sup>+</sup>の拮抗阻害剤として、これらの阻害剤はNAD<sup>+</sup>とPARP触媒部位で競合し、それによりポリADPリボース鎖の合成を防止する。ポリADPリボシル化の修飾を持たないPARPはDNA損傷部位から分離されないため、修復に関与する他の蛋白を障害部位に導き、これにより修復プロセスの遂行を防止する。従って、細胞毒性薬または放射線の効果

50

で、PARP阻害剤はDNA損傷を持つ腫瘍細胞を最終的に死滅させる。

【0008】

さらに、PARP触媒基質として消費されるNAD<sup>+</sup>は、細胞のATP合成プロセスにおける本質的ファクターである。高レベルのPARP活性下で、細胞内NAD<sup>+</sup>濃度が有意に減少し、それにより細胞内ATP濃度に影響を与える。細胞内ATP含量が不足すると、細胞はプログラムされたATP依存性の細胞死プロセスを達成できなくなり、特殊なアポトーシス過程である壊死ができるだけである。壊死の間には、多くの炎症性サイトカインが放出され、それによって他の器官や組織に毒性作用を生じる（非特許文献4参照）。従って、PARP阻害剤は、このメカニズムに関連する種々の疾患、即ち、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病等）、糖尿病、心筋梗塞や急性腎不全などの虚血または虚血再灌流プロセスにおける併発症、敗血症性ショックなどの循環器系疾患および慢性リュウマチなどの炎症性疾患等の治療にも用いることができる（非特許文献5～8参照）。

10

現在では、特許文献1～3を含め、一連の特許出願がフトラジノンケトンPARP阻害剤について開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2002/036576号

【特許文献2】国際公開第2004/080976号

20

【特許文献3】国際公開第2006/021801号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】D'Amours et al. Biochem.J, 1999, 342, 249

【非特許文献2】Plummer, E. R. Curr. Opin. Pharmacol. 2006, 6, 364

【非特許文献3】Ratnam, et al; Clin. Cancer Res. 2007, 13, 1383

【非特許文献4】Horvath EM et al. Drug News Perspect, 2007, 20, 171-181

【非特許文献5】Tentori L, et al. Pharmacol. Res., 2002, 45, 73-85

【非特許文献6】Horvath EM et al. Drug News Perspect., 2007, 20, 171.

【非特許文献7】Faro R, et al. Ann. Thorac. Surg., 2002, 73, 575.

30

【非特許文献8】Kumaran D, et al. Brain Res., 2008, 192, 178

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

腫瘍治療に対する一連のPARP阻害剤が知られているが、まだより優れた効果と薬物動態を有する新しい化合物を開発する必要がある。継続した努力の結果、本発明は一連の式(I)の化合物をデザインし、そのような構造を持つ化合物が優れた効果と機能を示すことを見出した。

【課題を解決するための手段】

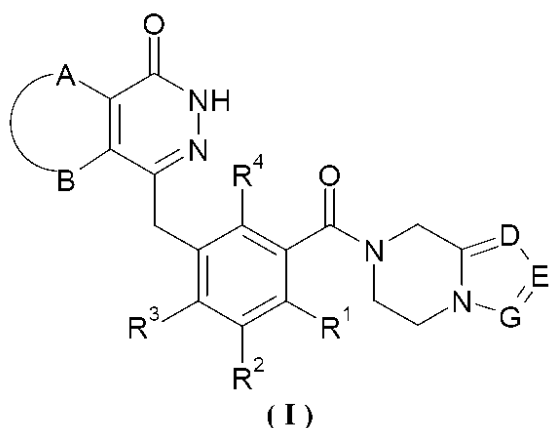
【0012】

40

本発明は式(I)のフトラジノンケトン誘導体およびそれらの互変異性体、対掌体、ジアステレオマー、ラセミ体、および薬学的に許容されるそれらの塩の他、それらの代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグを提供することを対象とする：

【0013】

## 【化 1】



10

## 【0014】

式中、AおよびBは、結合している炭素原子と一緒になってシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールを形成し、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_nC(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$ および $C(O)NR^6R^7$ から成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

20

## 【0015】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シアノおよびアルコキシルから成る群から選択され、該アルキルまたはアルコキシルは、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルおよびアルコキシルから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

## 【0016】

D、EまたはGは、それぞれ独立して、窒素原子および $C(R^8)$ から成る群から選択される；

## 【0017】

$R^5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、それぞれ独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシルおよびアルコキシカルボニルから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

30

## 【0018】

$R^6$ または $R^7$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、それぞれ独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシルおよびアルコキシカルボニルから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

40

## 【0019】

または、 $R^6$ および $R^7$ は、結合しているN原子と一緒になってヘテロシクリルを形成してもよく、該ヘテロシクリルは1以上のN、Oまたは $S(O)_m$ のヘテロ原子を含んでいて、さらに該ヘテロシクリルはアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボキシルおよびアルコキシカルボニルから成る群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

## 【0020】

50

$R^8$  は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6 R^7$ 、 $OC(O)NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から選択され、該アルキル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはベンジルは、それぞれ独立して、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6 R^7$ 、 $OC(O)NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい；

10

【0021】

$m$  は 0、1 および 2 から成る群から選択され；そして

【0022】

$n$  は 0、1 および 2 から成る群から選択される。

【0023】

本発明の好ましい実施態様は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、A および B が結合している炭素原子と一緒にアリアルを形成しているもの、好ましくは該アリアルがフェニルであるものである。

【0024】

20

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^1$  が水素のもの。

【0025】

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^1$  がハロゲン、好ましくはフッ素原子のもの。

【0026】

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^1$  がハロゲン、好ましくはフッ素原子のもの。

【0027】

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  が、それぞれ独立して水素原子であるもの。

30

【0028】

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^8$  が水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、 $C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から選択されたものであり、該アルキルは 1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

【0029】

好ましくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、 $R^8$  がトリフルオロメチルであるもの。

【0030】

40

式 (I) の化合物は不斉炭素原子を含むことができ、従って光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体、ジアステレオマーのラセミ体混合物の形で、またはメソ化合物として存在することができる。本発明は全てのこれらの形式も含んでいる。ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体またはジアステレオマーのラセミ体混合物は、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーなどの慣用の方法によって分離することができる。

【0031】

式 (I) の化合物は互変異性体を持っていることも当業者は理解しなければならない。化合物 (I) の互変異性の形式としては、下記の式 (II) で表される構造が挙げられる

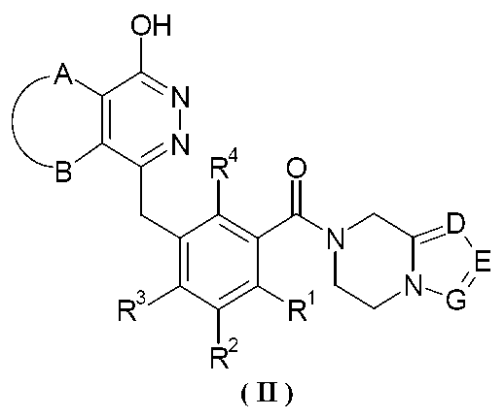
50



が、これらに限定されない。

【 0 0 3 2 】

【 化 2 】

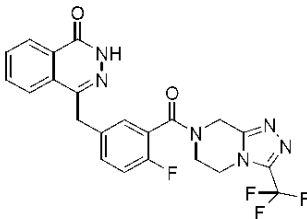
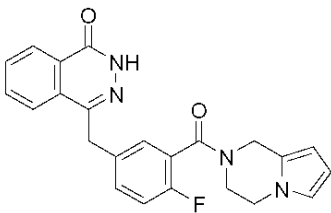
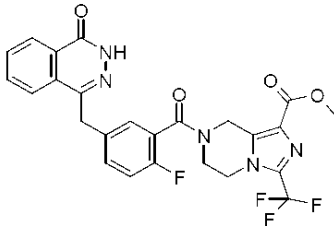
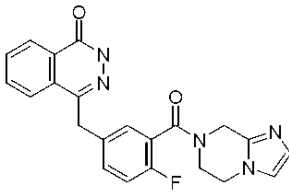


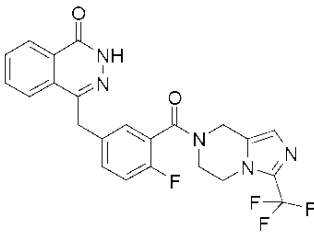
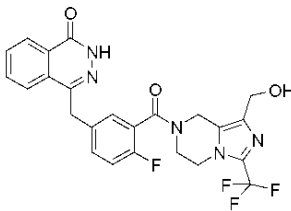
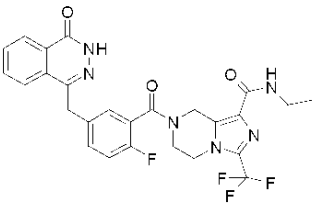
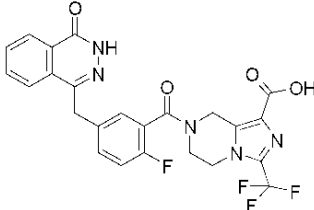
(II)

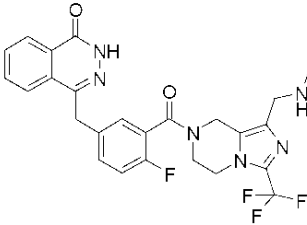
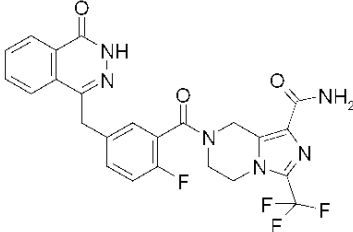
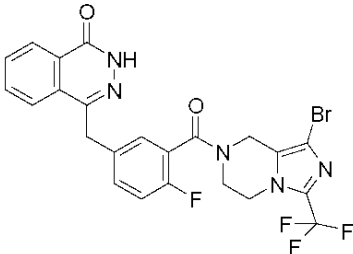
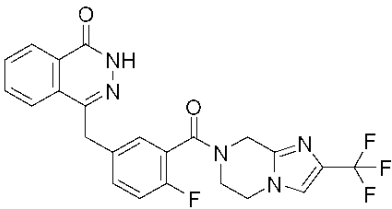
【 0 0 3 3 】

本発明の化合物としては、下記のものが挙げられるが、これに限定されない：

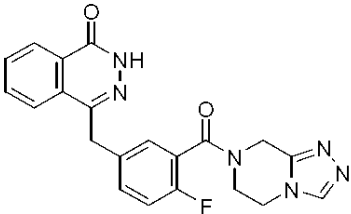
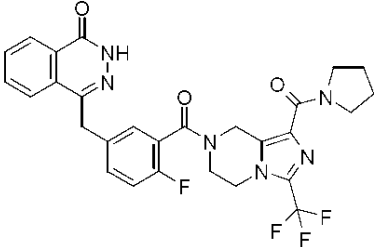
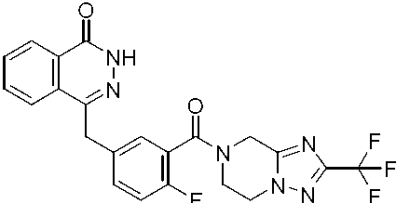
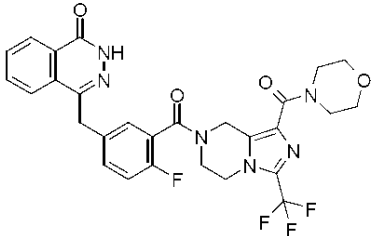
【 0 0 3 4 】

実施例番号	構造と名称	
1	 <p data-bbox="411 495 1366 629">4-[[4-フルオロ-3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル]-フェニル]メチル]-2<i>H</i>フタラジン-1-オン</p>	10
2	 <p data-bbox="411 898 1366 987">4-[[3-(3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>ピロロ[1,2-<i>a</i>]ピラジン-2-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2<i>H</i>フタラジン-1-オン</p>	20
3	 <p data-bbox="411 1263 1366 1431">メチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボキシレート</p>	30
4	 <p data-bbox="411 1655 1366 1744">4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>イミダゾ[1,2-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2<i>H</i>フタラジン-1-オン</p>	40

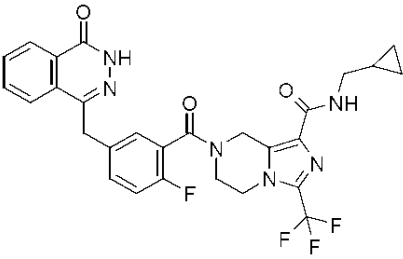
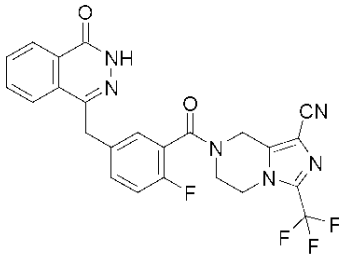
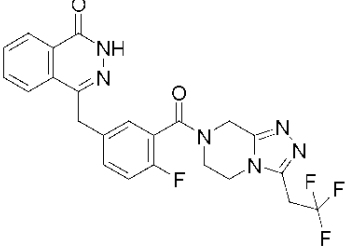
5		
	4-[[4-フルオロ-3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[1,5- <i>a</i> ]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2 <i>H</i> -フタラジン-1-オン	10
6		
	4-[[4-フルオロ-3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[1,5- <i>a</i> ]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2 <i>H</i> -フタラジン-1-オン	20
7		
	N-エチル-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3 <i>H</i> -フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[1,5- <i>a</i> ]ピラジン-1-カルボキサミド	30
8		
	7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3 <i>H</i> -フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5 <i>H</i> -イミダゾ[1,5- <i>a</i> ]ピラジン-1-カルボン酸	40

9		10
10		20
11		30
12		40

13	<div data-bbox="722 188 1058 443" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="411 488 1369 645">7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-<i>N</i>-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボキサミド</p>	10
14	<div data-bbox="711 685 1067 931" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="411 976 1369 1111">エチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,2-<i>a</i>]ピラジン-3-カルボキシレート</p>	20
15	<div data-bbox="716 1142 1067 1395" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="411 1440 1369 1574">4-[[3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>	30
16	<div data-bbox="708 1599 1070 1809" data-label="Chemical-Block"> </div> <p data-bbox="411 1843 1369 1977">4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>	40

17		
	<p>4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>	10
18		20
19		30
20		40
	<p>4-[[4-フルオロ-3-[1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>	

21	<div data-bbox="730 174 1070 409" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>N-メチル-7-[3-[(4-オキソ-3<i>H</i>フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボキサミド</p>	10
22	<div data-bbox="719 607 1070 853" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボキサミド</p>	20
23	<div data-bbox="715 1106 1082 1368" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2<i>H</i>フタラジ-1-オン</p>	30

24	 <p>N-(シクロプロピルメチル)-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボキサミド</p>	10
25	 <p>7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3<i>H</i>-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-イミダゾ[1,5-<i>a</i>]ピラジン-1-カルボニトリル</p>	20
26	 <p>4-[[4-フルオロ-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,8-ジヒドロ-5<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2<i>H</i>-フタラジン-1-オン</p>	30

またはこれらの薬学的に許容される塩。

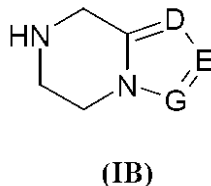
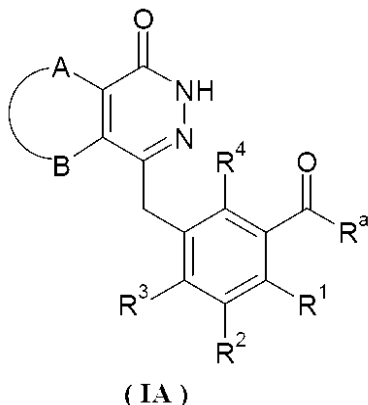
【 0 0 3 5 】

本発明は式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造法に関し、以下の工程を含む：

【 0 0 3 6 】



## 【化 3】



10

## 【0037】

式 (IA) の化合物をカルボン酸に加水分解し、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-N, N, N', N' - テトラメチルウレアなどの縮合剤の存在下にカルボン酸を式 (IB) の化合物またはその塩とアルカリ条件下で反応させて式 (I) の化合物を得る；式中：R<sup>a</sup> は、ヒドロキシル、ハロゲンおよびアルコキシルから成る群から選ばれる；

## 【0038】

A, B, D, E, G および R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は式 (I) で定義されたものである。

20

## 【0039】

他の態様では、本発明は PARP 阻害剤の調製における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

## 【0040】

もう一つの態様は、本発明は式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上の有効量を必要とする対象に投与することから成る PARP の阻害法に関する。

## 【0041】

さらに別の態様では、本発明は癌治療におけるアジュバントや腫瘍細胞を電離放射線や化学療法に敏感にさせる薬物の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

30

## 【0042】

他の態様では、本発明は癌治療においてまたは腫瘍細胞を電離放射線や化学療法に敏感にさせるアジュバントとして使用するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0043】

他の態様は、本発明は PARP 阻害剤として使用するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

## 【0044】

別の態様は、本発明は癌治療用薬物の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関し、該癌は乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、肝臓がんおよび大腸がんから成る群から選ばれ、該薬物はさらにテモゾロミド、アドリアマイシン、タキソール、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタピンおよびベバシズマブから成る群から選ばれる薬物の治療上の有効量と同時投与される。

40

## 【0045】

さらに他の態様では、本発明は式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上の有効量を必要とする対象に投与することの特徴とする癌の治療法に関し、該癌は乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、肝臓がんおよび大腸がんから成る群から選ばれ、該式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩はさらにテモゾロミド、アドリアマイシン、タキソール、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、トポテカン、イ

50

リノテカン、ゲムシタピンおよびベバシズマブから成る群から選ばれる薬物の治療上の有効量と同時投与される。

【 0 0 4 6 】

他の態様では、本発明は癌治療用の薬物として使用するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、該癌は乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、肝臓がんおよび大腸がんから成る群から選ばれ、該薬物はさらにテモゾロミド、アドリマイシン、タキソール、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタピンおよびベバシズマブから成る群から選ばれる薬物の治療上の有効量と同時投与される。

【 0 0 4 7 】

さらに、本発明はまた治療上有効な量の本発明の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物に関する。そして本発明は、P A R P 阻害剤として、または癌治療におけるアジュバントまたは腫瘍細胞を電離放射線や化学療法に敏感にさせる薬物として、または癌治療の薬物として使用するための該医薬組成物に関する。そして本発明は、P A R P 阻害剤の製造における該医薬組成物の使用に関する。そして本発明は、癌治療におけるアジュバントまたは腫瘍細胞を電離放射線や化学療法に敏感にさせる薬物の製造における該医薬組成物の使用に関する。そして本発明は、癌治療用薬物の製造における該医薬組成物の使用に関し、該癌は乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、肝臓がんおよび大腸がんから成る群から選ばれ、該医薬組成物はさらにテモゾロミド、アドリマイシン、タキソール、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタピンおよびベバシズマブから成る群から選ばれる薬物の治療上の有効量と同時投与される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 8 】

発明の詳細な説明

特に明記しない限り、明細書および特許請求の範囲で用いられた用語は以下に記載の意味を有する。

【 0 0 4 9 】

「アルキル」とは、C 1 - C 2 0 の直鎖および分岐鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素基をいう。好ましくはアルキル基は 1 ~ 1 2 個の炭素原子を持つアルキルである。代表例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、n - ヘキシル、1 - エチル 2 - メチルプロピル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2 - エチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、2, 3 - ジメチルブチル、n - ヘプチル、2 - メチルヘキシル、3 - メチルヘキシル、4 - メチルヘキシル、5 - メチルヘキシル、2, 3 - ジメチルペンチル、2, 4 - ジメチルペンチル、2, 2 - ジメチルペンチル、3, 3 - ジメチルペンチル、2 - エチルペンチル、3 - エチルペンチル、n - オクチル、2, 3 - ジメチルヘキシル、2, 4 - ジメチルヘキシル、2, 5 - ジメチルヘキシル、2, 2 - ジメチルヘキシル、3, 3 - ジメチルヘキシル、4, 4 - ジメチルヘキシル、2 - エチルヘキシル、3 - エチルヘキシル、4 - エチルヘキシル、2 - メチル - 2 - エチルペンチル、2 - メチル - 3 - エチルペンチル、n - ノニル、2 - メチル - 2 - エチルヘキシル、2 - メチル - 3 - エチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、n - デシル、3, 3 - ジエチルヘキシル、2, 2 - ジエチルヘキシル、およびそれらの分岐鎖異性体が挙げられる。より好ましくは、アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子を持つ低級アルキルである。代表例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、

10

20

30

40

50

1 - エチルプロピル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、n - ヘキシル、1 - エチル  
2 - メチルプロピル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 1 - ジメチルブチル、1  
, 2 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2 - エチル  
ブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、2, 3 - ジメ  
チルブチル等が挙げられる。アルキル基は置換されていてもよいし、無置換でもよい。置  
換されている場合、置換基はどの置換可能な位置で置換されていてもよく、好ましくは  
置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキル  
アミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ  
環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シク  
ロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、オキソ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、  
 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$   
、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択され  
る1以上の置換基である。

10

#### 【0050】

「シクロアルキル」とは、飽和および/または部分的に不飽和の単環式または多環式炭  
化水素基で、3 ~ 20個の炭素原子、好ましくは3 ~ 12個の炭素原子、より好ましくは  
3 ~ 10個の炭素原子を持つものをいう。単環式シクロアルキルの代表例としては、これ  
らに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテ  
ニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シク  
ロヘプタトリエニル、シクロオクチル等が挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、  
スピロ環、縮合環および架橋した環を持つシクロアルキルが挙げられる。

20

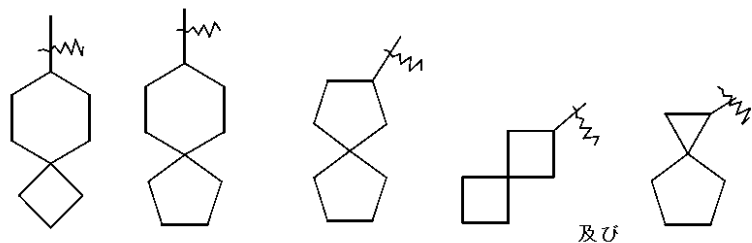
#### 【0051】

「スピロシクロアルキル」とは、1つの共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を通  
じてつながっている環を持つ5 ~ 20員の多環式基であって、1つ以上の環は1つ以上の  
二重結合を含んでいてもよいが、環のどれも完全に共役した電子系を持たないものをい  
う。好ましくはスピロシクロアルキルは、6 ~ 14員、より好ましくは7 ~ 10員である  
。共通のスピロ原子の数によって、スピロシクロアルキルはモノスピロ環、ジスピロ環ま  
たはポリスピロ環に分けられるが、好ましくはモノスピロ環またはジスピロ環である。よ  
り好ましいスピロシクロアルキルは4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、  
または5員/6員の単環式スピロ環である。スピロシクロアルキルの代表例としては、こ  
れらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

30

#### 【0052】

##### 【化4】



及び

40

#### 【0053】

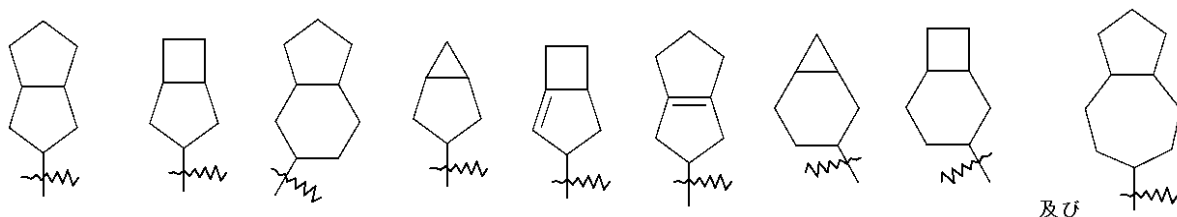
「縮合シクロアルキル」とは、5 ~ 20員の多環式炭化水素基であって、系内の各環が  
隣接した一対の炭素原子を他の環と共有して、1つ以上の環が1つ以上の二重結合を  
含んでいてもよいが、環のどれも完全に共役した電子系を持たないものをいう。好まし  
くは縮合シクロアルキル基は6 ~ 14員、より好ましくは7 ~ 10員である。構成する環  
の数により、縮合シクロアルキルは二環式環、三環式環、四環式環および多環式環縮合シ  
クロアルキルに分けられるが、好ましくは二環式環または三環式環縮合シクロアルキルで  
ある。より好ましい縮合シクロアルキルは5員/5員または5員/6員の二環式縮合シク  
ロアルキルである。縮合シクロアルキルの代表例としては、これらに限定されないが、以

50

下の基が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

【 化 5 】



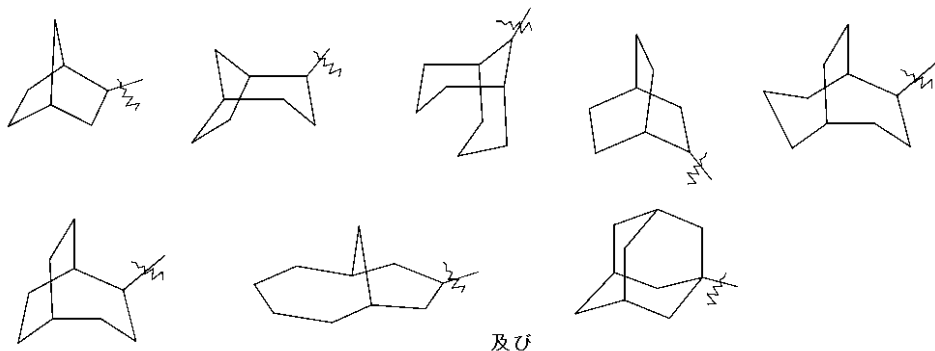
10

【 0 0 5 5 】

「架橋シクロアルキル」とは、5～20員の多環式炭化水素基であって、系内のそれぞれ二つの環が2つの連結していない炭素原子を共有しているものをいう。この環は1つ以上の二重結合を持っていてもよいが、完全に共役した電子系は持たない。好ましくは、架橋シクロアルキルは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数により、架橋シクロアルキルは架橋二環式環、三環式環、四環式環または多環式環に分けられるが、好ましくは二環式環、三環式環または四環式環架橋シクロアルキル、より好ましくは二環式環または三環式環架橋シクロアルキルである。架橋シクロアルキルの代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

【 化 6 】



30

【 0 0 5 7 】

該シクロアルキルはアリール、ヘテロアリールまたは複素環アルキルの環に縮合していてもよく、親構造と結合する環はシクロアルキルである。代表例としては、これらに限定されないが、インダニル酢酸、テトラヒドロナフタレン、ベンゾシクロヘプチルなどが挙げられる。該シクロアルキルは置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコオキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、オキソ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択される1つ以上の置換基である。

40

【 0 0 5 8 】

「アルケニル」とは、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素炭素二重結合を有する上記定義のアルキルをいう。例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-, 2-または3-ブテニルなど。アルケニル基は置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シ

50

クロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択される1つ以上の置換基である。

#### 【0059】

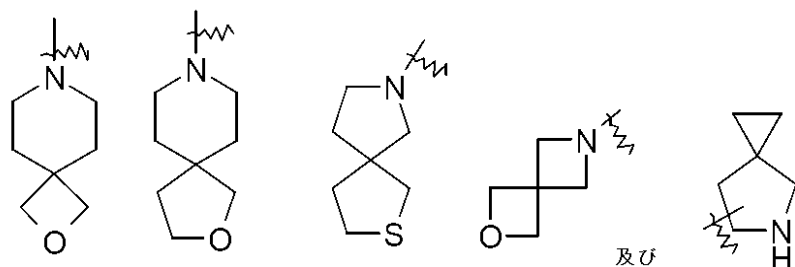
「アルキニル」とは、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素 炭素三重結合を有する上記定義のアルキルをいう。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-、2-または3-ブチニルなど。アルキニル基は置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択される1つ以上の置換基である。

#### 【0060】

「ヘテロシクリル」とは、3～20員の飽和および/または部分的に不飽和の単環式または多環式炭化水素基であって、環原子としてN、Oまたは $S(O)_m$ （式中、mは0、1または2である）から成る群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有するが、環内に-O-O-、-O-S-または-S-S-はなく、残りの環原子がCであるものをいう。好ましくは、ヘテロシクリルは1～4個の該ヘテロ原子を有する3～12員、より好ましくは3～10員である。単環式ヘテロシクリルの代表例としては、これらに限定されないが、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、スルホ-モルホリニル、ホモピペラジニルなどが挙げられる。多環式ヘテロシクリルとしては、スピロ環、縮合環および架橋環を持つヘテロシクリルが挙げられる。「スピロヘテロシクリル」とは、1つの共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を通じて結合している環を持つ5～20員の多環式ヘテロシクリルであって、該環は環原子としてN、Oまたは $S(O)_p$ （式中、pは0、1または2である）から成る群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCであって、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含んでいてもよいが、環のどれも完全に共役した電子系を持たないものをいう。好ましくは、スピロヘテロシクリルは6～14員、より好ましくは7～10員である。共通のスピロ原子の数により、スピロヘテロシクリルはモノ-スピロヘテロシクリル、ジ-スピロヘテロシクリルまたはポリ-スピロヘテロシクリルに分けられるが、好ましくはモノ-スピロヘテロシクリルおよびジ-スピロヘテロシクリルである。より好ましくは、スピロヘテロシクリルは4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、または5員/6員のモノ-スピロヘテロシクリルである。スピロヘテロシクリルの代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

#### 【0061】

##### 【化7】



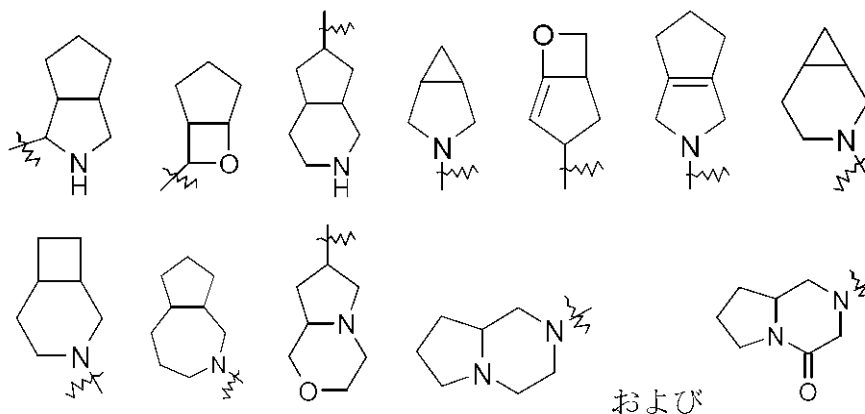
#### 【0062】

「縮合ヘテロシクリル」とは、5～20員の多環式ヘテロシクリル基であって、系内の各環が隣接した一対の炭素原子を他の環と共有して、1つ以上の環が1つ以上の二重

結合を含んでいてもよいが、環のどれも完全に共役した 電子系を持たず、該環は環原子としてN, OまたはS (O)<sub>p</sub> (式中、pは0, 1または2である) から成る群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCであるものをいう。好ましくは縮合ヘテロシクリルは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数により、縮合ヘテロシクリルは二環式環、三環式環、四環式環および多環式環縮合ヘテロシクリルに分けられるが、好ましくは二環式環または三環式環縮合ヘテロシクリルである。より好ましい縮合ヘテロシクリルは5員/5員または5員/6員の二環式縮合ヘテロシクリルである。縮合ヘテロシクリルの代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

【0063】

【化8】



10

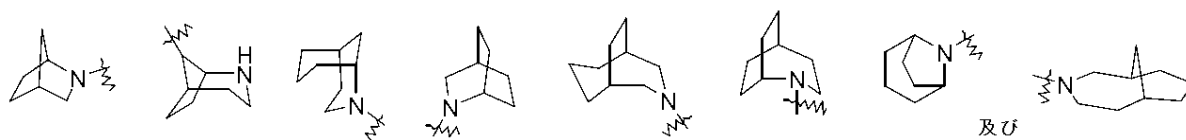
20

【0064】

「架橋ヘテロシクリル」とは、5～14員の多環式ヘテロシクリルアルキル基であって、系内のそれぞれ二つの環が2つの連結していない炭素原子を共有していて、該環は1つ以上の二重結合を持っていてもよいが、完全に共役した 電子系を持たず、そして該環は環原子としてN, OおよびS (O)<sub>m</sub> (式中、mは0, 1または2である) から成る群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCであるものをいう。好ましくは、架橋ヘテロシクリルは6～14員、より好ましくは7～10員である。構成する環の数により、架橋ヘテロシクリルは二環式環、三環式環、四環式環または多環式環架橋ヘテロシクリルに分けられるが、好ましくは二環式環、三環式環または四環式環架橋ヘテロシクリル、より好ましくは二環式環または三環式環架橋ヘテロシクリルである。架橋ヘテロシクリルの代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

【0065】

【化9】

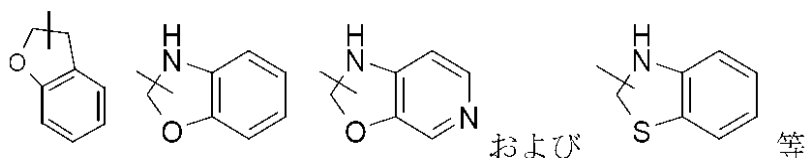


40

ヘテロシクリルの該環はアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルの環に縮合していてもよいが、親構造と結合する環はヘテロシクリルである。代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる。

【0066】

## 【化 10】



ヘテロシクリルは置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、オキソ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6 R^7$ 、 $OC(O)NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から独立して選択される 1 つ以上の基である。

10

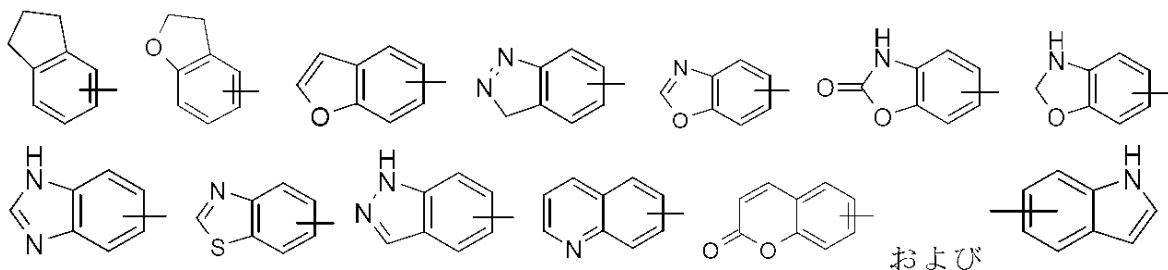
## 【0067】

「アリール」とは、6 ~ 14 員のすべて炭素の単環式環または多環式縮合環（「縮合」環系とは、系内の各環が隣り合った一対の炭素原子を系内の他の環と共有していることを意味する）基をいい、完全に共役した電子系を持っている。好ましくは、アリールはフェニルおよびナフチルなどの 6 ~ 10 員である。該アリールは、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環に縮合していてもよく、ここでは親構造と連結する環がアリールである。代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる：

20

## 【0068】

## 【化 11】



30

## 【0069】

アリール基は置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6 R^7$ 、 $OC(O)NR^6 R^7$  および  $C(O)NR^6 R^7$  から成る群から独立して選択される 1 つ以上の基である。

40

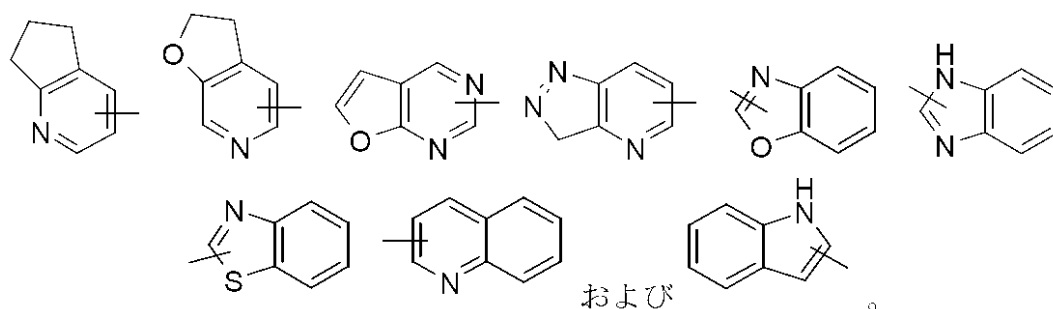
## 【0070】

「ヘテロアリール」とは、環原子として O, S および N から成る群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子をもつヘテロアリール系であって、5 ~ 14 個の環原子を持つものをいう。好ましくは、ヘテロアリールは 5 ~ 10 員である。より好ましくは、ヘテロアリールは 5 または 6 員である。ヘテロアリール基の例としては、フリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N - アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、テトラゾリルなどが挙げられる。該ヘテロアリールは、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環に縮合していてもよく、ここでは親構造と連結する環がヘテロアリールである。代表例としては、これらに限定されないが、以下の基が挙げられる、

## 【0071】

50

## 【化 1 2】



## 【0072】

10

ヘテロアリール基は置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択される1つ以上の基である。

## 【0073】

20

「アルコキシル」とは、 $-O-$ （アルキル）および  $-O-$ （置換シクロアルキル）基の両者であって、アルキルが上記で定義されているものをいう。代表例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルコキシルは置換されていてもよいし、無置換でもよい。置換されている場合、置換基は好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロ環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロ環アルコキシ、シクロアルキルチオ、複素環アルキルチオ、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 、 $O(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NR^6R^7$ 、 $OC(O)NR^6R^7$  および  $C(O)NR^6R^7$  から成る群から独立して選択される1つ以上の基である。

30

## 【0074】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ 基をいう。

## 【0075】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子をいう。

## 【0076】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基をいう。

## 【0077】

「シアノ」とは、 $CN$ 基をいう。

## 【0078】

40

「ニトロ」とは、 $NO_2$ 基をいう。

## 【0079】

「ベンジル」とは、 $-CH_2-$ （フェニル）基をいう。

## 【0080】

「オキソ」とは、 $=O$ 基をいう。

## 【0081】

「カルボキシル」とは、 $-C(O)OH$ 基をいう。

## 【0082】

「アルコキシカルボニル」とは、 $-C(O)O$ （アルキル）または（シクロアルキル）基であって、アルキルおよびシクロアルキルは上記定義のものをいう。

50



## 【 0 0 8 3 】

「任意の (optional) 」または「任意に (optionally) 」は、後に記載された事象や状況が起こってもよいし、起こらなくてもよいことを意味し、この記載は事象や状況の事実が生じても生じなくてもよいことを含んでいる。例えば、「アルキルで置換されている複素環基」は、アルキル基が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを意味し、この記載はアルキルで置換されている複素環基とアルキルで置換されていない複素環基の場合を含んでいる。

## 【 0 0 8 4 】

「置換された」は、基内の 1 以上の水素原子、好ましくは 5 まで、より好ましくは 1 ~ 3 個の水素原子が対応する数の置換基で独立して置換されていることをいう。置換基は化学的に可能な位置にのみ存在することはいうまでもない。当業者は実験や理論で過度な努力を払うことなく置換が可能か不可能か決めることができる。例えば、フリーの水素を持つアミノまたはヒドロキシル基と不飽和結合 (オレフィンなど) を持つ炭素原子の組み合わせは不安定である。

## 【 0 0 8 5 】

「医薬組成物」とは、本発明に記載した 1 以上の化合物または生理学的 / 薬学的に許容されるこれらの塩またはプロドラッグと、生理学的 / 薬学的に許容される担体や賦形剤などの他の化成分との混合物をいう。医薬組成物の目的は、生物への化合物の投与を容易にして、活性成分の吸収を促進し、生物活性を発現させることである。

## 【 0 0 8 6 】

$m$ ,  $n$  および  $R^5 \sim R^7$  は、式 (I) の化合物で定義されたものと同じである。

## 【 0 0 8 7 】

本発明における化合物の合成法

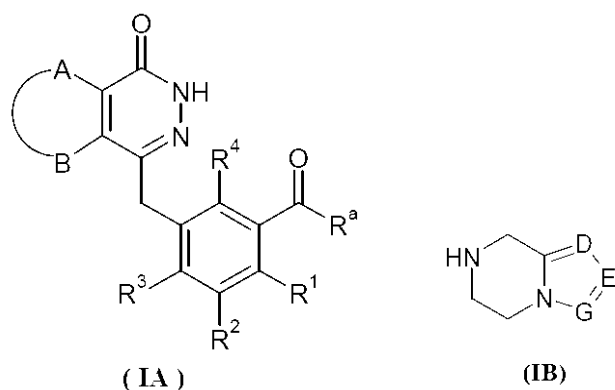
発明の目的を達成するため、本発明は以下の技術的解決法を適用する。

## 【 0 0 8 8 】

本発明の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造法、以下の工程を含む：

## 【 0 0 8 9 】

## 【 化 1 3 】



## 【 0 0 9 0 】

随意、式 (IA) の化合物をカルボン酸に加水分解し、次いでヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウレアなどの縮合剤の存在下にカルボン酸を式 (IB) の化合物またはその塩とアルカリ条件下に反応させて式 (I) の化合物を得る；

## 【 0 0 9 1 】

式中： $R^a$  は、ヒドロキシル、ハロゲンおよびアルコキシルから選ばれる；

## 【 0 0 9 2 】

A, B, D, E, G および  $R^1 \sim R^4$  は式 (I) で定義されたものである。

## 【 0 0 9 3 】

上記縮合反応は、酸化合物とアミン化合物の間で縮合剤の存在下アルカリ条件で行われ、縮合剤はN, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミドおよびテトラフルオロホウ酸O - (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 (TBTU), から選択され、好ましくはテトラフルオロホウ酸O - (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 (TBTU) であり; アルカリ条件は有機または無機塩基によって調製され、有機塩基としてはジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ヘキサヒドロピリジン、N - メチルピペラジン、4 - ジメチルアミノピリジン等から成る群から選ばれ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンである; 使用する溶媒はトルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、N, N - ジメチルホルムアミド、または上記溶媒の混合物であり、好ましくはN, N - ジメチルホルムアミドである; 反応温度は - 80 および 100 の間でコントロールし、好ましくは 0 と 60 の間である; 反応時間は通常 1 分と 72 時間の間でコントロールし、好ましくは 15 分と 24 時間の間である。

#### 【0094】

好ましい実施態様

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、実施例は本発明の範囲を限定するものと考えてはならない。

#### 【実施例】

#### 【0095】

化合物の構造はNMRおよび/またはMSにより同定した。NMRのケミカルシフト ( ) は  $10^{-6}$  (ppm) で示した。NMRはBruker AVANCE-400で測定した。溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO -  $d_6$ )、重水素化クロロホルム (CDCl<sub>3</sub>) および重水素化メタノール (CD<sub>3</sub>OD) であり、内部標準はテトラメチルシラン (TMS) である。

#### 【0096】

MSはFINNIGAN LCQAd (ESI) マススペクトロメータ (製造: Thermo、型: Finnigan LCQ advantage MAX) で測定した。

#### 【0097】

HPLCはAgilent 1200DAD 高圧液体クロマトグラフィースペクトロメーター (Sunfire C18 150x4.6mmクロマトグラフィーカラム) およびWaters 2695-2996 高圧液体クロマトグラフィースペクトロメーター (Gimini C18 150x4.6mmクロマトグラフィーカラム) で測定した。

#### 【0098】

IC<sub>50</sub>はNovoStar ELISA (BMG Co., ドイツ) で測定した。

#### 【0099】

薄層シリカゲルはYantai Huanghai HSGF254またはQingdao GF254シリカゲルプレートを用いた。TLCで用いたプレートの厚さは0.15mm ~ 0.2mmで、生成物の精製用薄層クロマトグラフィーで用いたプレートの厚さは0.4mm ~ 0.5mmである。

#### 【0100】

カラムクロマトグラフィーでは、通常、担体としてYantai Huanghai 200-300メッシュシリカゲルを用いた。

#### 【0101】

本発明の公知の出発物質は先行技術の慣用合成法で製造できるか、またはABCR GmbH & Co.KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio IncまたはDari chemical Company等から購入できる。

#### 【0102】

実施例で明示しない限り、以下の反応はアルゴン雰囲気下または窒素雰囲気下で行った。

#### 【0103】

用語「アルゴン雰囲気」または「窒素雰囲気」は、反応フラスコが 1 L のアルゴンまたは窒素を有する風船を備えていることをいう。

【0104】

水素化反応では、反応系は通常真空にして水素で満たし、そしてこの操作を 3 回繰り返した。

【0105】

マイクロ波反応は CEM Discover-S 908860 マイクロ波反応器を用いて行った。

【0106】

実施例で明示しない限り、以下の反応で用いた溶液は水溶液である。

【0107】

実施例で明示しない限り、以下の反応の反応温度は室温であった。

【0108】

室温は最も適当な反応温度で、20 ~ 30 であった。

【0109】

反応過程は薄層クロマトグラフィー (TLC) でモニターしたが、展開溶媒の系としては：A：ジクロロメタンとメタノールの系、B：n - ヘキサンと酢酸エチルの系、C：石油エーテルと酢酸エチルの系、D：アセトンが挙げられる。溶媒の容積比は化合物の極性に応じて調整した。

【0110】

カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーによる化合物精製の溶出系としては：A：ジクロロメタンとメタノールの系、B：n - ヘキサンと酢酸エチルの系が挙げられ、溶媒の容積比は化合物の極性に応じて調整したが、時々少量のトリエチルアミンなどのアルカリ試薬や酢酸などの酸性試薬も加えた。

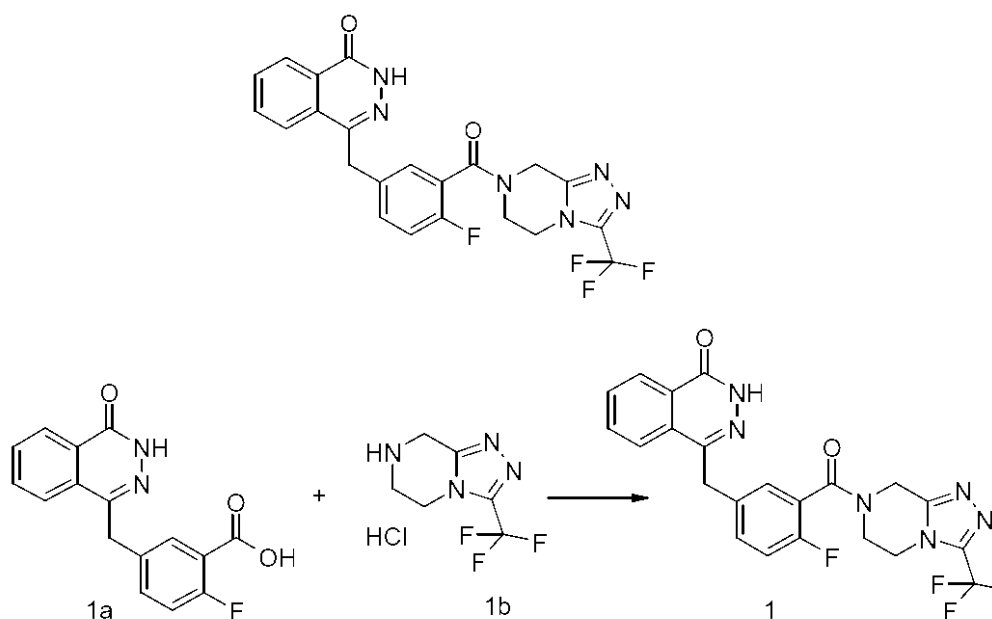
【実施例 1】

【0111】

4-[[4-フルオ-3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【0112】

【化 1 4】



【0113】

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1 a (150 mg, 0.50 mmol, 「特許出願 WO 2004080976」に開示の公知方法に従って調製) を 2 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O

- (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (284 mg, 0.75 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン塩酸塩 1b (138 mg, 0.60 mmol, 「特許出願 WO 2004080958」に開示の公知方法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL, 1 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで溶出系 A を用いて精製して、4 - [[4 - フルオ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 - カルボニル] - フェニル]メチル] - 2H - フタラジン - 1 - オン 1 を白色固体として得た (25 mg、収率 10.6%)。

MS m/z (ESI): 473.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.04

(br. s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.20 (m, 2H)

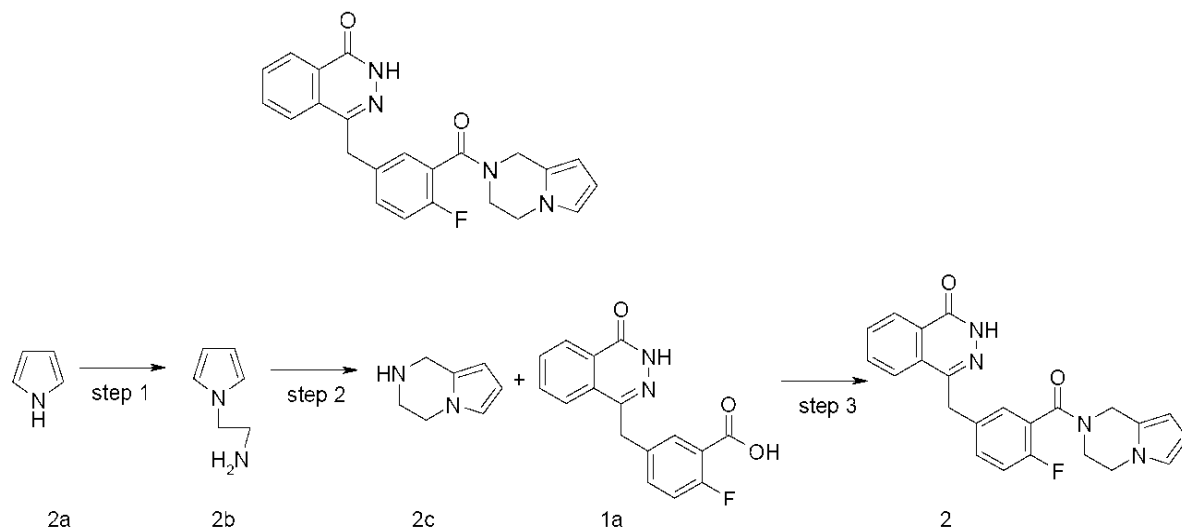
【実施例 2】

【0114】

4 - [[3 - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボニル) - 4 - フルオロ - フェニル]メチル] - 2H - フタラジン - 1 - オン

【0115】

【化 15】



【0116】

工程 1

2 - ピロール - 1 - イル - エタナミン

ピロール 2a (12 g, 17.90 mmol) を 150 mL のアセトニトリルに溶解し、2 - クロロエチルアミン塩酸塩 (24.60 g, 21.20 mmol)、水酸化ナトリウム (0.50 g, 4 mmol) および硫酸水素テトラブチルアンモニウム (2.40 g, 7 mmol) を添加した。還流条件下で 4 時間攪拌した後、反応混合液は 50 に加熱して 12 時間反応させた。反応混合液を減圧下で濃縮して、2 - ピロール - 1 - イル - エタナミン 2b を淡黄色オイルとして得た (8 g、収率 41.0%)。

【0117】

工程 2

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン

2 - ピロール - 1 - イル - エタナミン 2b (2 g, 18 mmol) を 40 mL のエタノールに溶解し、ホルムアルデヒド溶液 (40%, 1.5 mL, 18 mmol) を添加し、次いで 1 mL のトリフルオロ酢酸をゆっくりと滴下した。反応混合液は 50 で 15 分間加熱した後、室温に冷やして 12 時間攪拌した。反応混合液は減圧下で濃縮して、50 mL

10

20

30

40

50

の酢酸エチルを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン 2 c を淡黄色オイルとして得た ( 1 . 6 0 g 、収率 7 2 . 7 % )。

【 0 1 1 8 】

工程 3

4 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - カルボニル ) - 4 - フルオロ - フェニル ] メチル ] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

2 - フルオロ - 5 - [ ( 4 - オキソ - 3 H - フタラジン - 1 - イル ) メチル ] 安息香酸 1 a ( 3 0 0 m g , 1 m m o l ) を 3 m L の N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - ( 1 - ベンゾトリアゾリル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ( 5 6 8 m g , 1 . 5 0 m m o l ) 、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン 2 c ( 2 1 0 m g , 1 . 5 0 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 5 0  $\mu$  L , 2 m m o l ) を添加した。1 2 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4 - [ [ 3 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - カルボニル ) - 4 - フルオロ - フェニル ] メチル ] - 2 H - フタラジン - 1 - オン 2 を白色固体として得た ( 1 5 m g 、収率 3 . 7 % )。

MS m/z (ESI): 403.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.19

(br. s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.65

(m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13

(m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.85 (m, 1H)

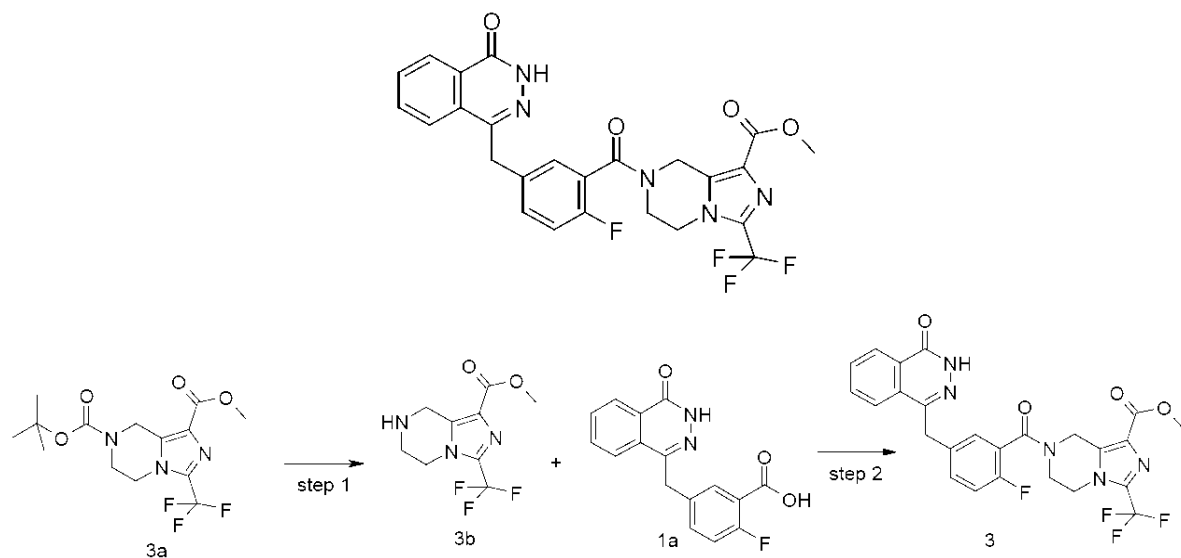
【実施例 3】

【 0 1 1 9 】

メチル 7 - [ 2 - フルオロ - 5 - [ ( 4 - オキソ - 3 H - フタラジン - 1 - イル ) メチル ] ベンゾイル ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ[1,5-a]ピラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 2 0 】

【化 1 6】



【 0 1 2 1 】

工程 1

メチル 3 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 5 - a]ピラジン - 1 - カルボキシレート

7 - tert - ブチル 1 - メチル 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 8 - ジヒドロ

- 5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7-ジカルボキシレート3a(600mg, 1.72mmol, 「特許出願WO2009082881」に開示の公知方法に従って調製)を20mLの塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(2M)に溶解した。5時間搅拌後、反応混液は減圧下に濃縮して、50mLのジクロロメタンを添加した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を反応混液にpHが8になるまで滴下した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過を行った。ろ液を減圧下に濃縮して粗メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート3b(430mg)を白色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

【0122】

10

## 工程 2

メチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸1a(300mg, 1mmol)を2mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオリン酸O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(568mg, 1.50mmol)、粗メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート3b(300mg, 1.50mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.4mL, 2mmol)を添加した。12時間搅拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系Aを用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、メチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート3を淡黄色固体として得た(120mg、収率23.0%)。

20

MS m/z (ESI): 530.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.48

(br. s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.00 (s, 3H)

【実施例 4】

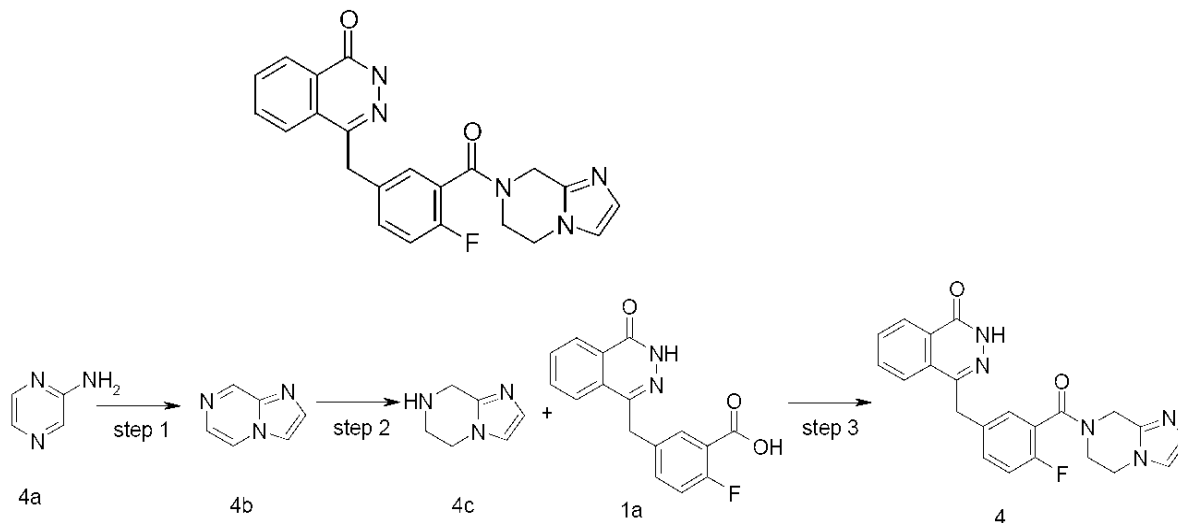
30

【0123】

4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【0124】

【化17】



40

【0125】

50

## 工程 1

## イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン

ピラジン - 2 - アミン 4 a ( 5 g , 52 mmol ) を 40% 2 - クロロアセトアルデヒド溶液 ( 15 mL , 78 mmol ) に溶解し、炭酸水素ナトリウム ( 6.60 g , 78 mmol ) を添加した。100 で 48 時間撹拌した後、反応混液は室温まで冷却し、100 mL の飽和炭酸カリウム溶液を加えて、ジクロロメタン ( 100 mL × 3 ) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮し、イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン 4 b を茶色の固体として得た ( 3 g 、収率 50.0% )。

MS m/z (ESI): 120.1 [M+1]

【 0 1 2 6 】

10

## 工程 2

## 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン

イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン 4 b ( 500 mg , 4.20 mmol ) を 5 mL の 2 - メトキシエタノールに溶解し、二酸化白金 ( 100 mg , 0.36 mmol ) を添加して、反応器を 3 回水素でパージした。12 時間撹拌後、反応混合液はろ過した。ろ液を減圧下に濃縮して、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン 4 c を黄色オイルとして得た ( 200 mg 、収率 38.7% )。

MS m/z (ESI): 124.1 [M+1]

【 0 1 2 7 】

20

## 工程 3

4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1 a ( 323 mg , 1.08 mmol ) を 5 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - ( 1 - ベンゾトリアゾリル ) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ( 614 mg , 1.63 mmol )、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン 4 c ( 200 mg , 1.63 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.4 mL , 2.16 mmol ) を添加した。12 時間撹拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 4 を白色固体として得た ( 10 mg 、収率 2.3% )。

MS m/z (ESI): 404.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.07

(br. s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)

【実施例 5】

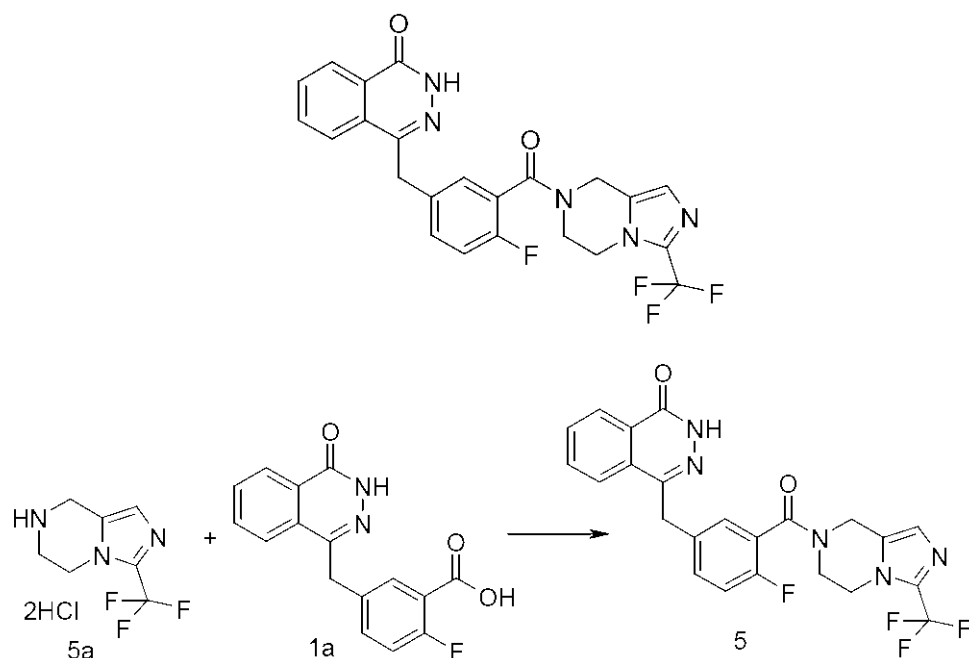
【 0 1 2 8 】

4-[[4-フルオロ-3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【 0 1 2 9 】

40

## 【化 18】



2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (500 mg, 1.68 mmol) を 5 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (955 mg, 2.52 mmol)、3 - トリフルオロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 5 - a]ピラジン塩酸塩 5a (457 mg, 2 mmol, 「特許出願 WO 2009082881」に開示の公知方法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL, 3.36 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 5 を白色固体として得た (400 mg、収率 50.5%)。

MS m/z (ESI): 472.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

10.81 (br. s, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 1H)

## 【実施例 6】

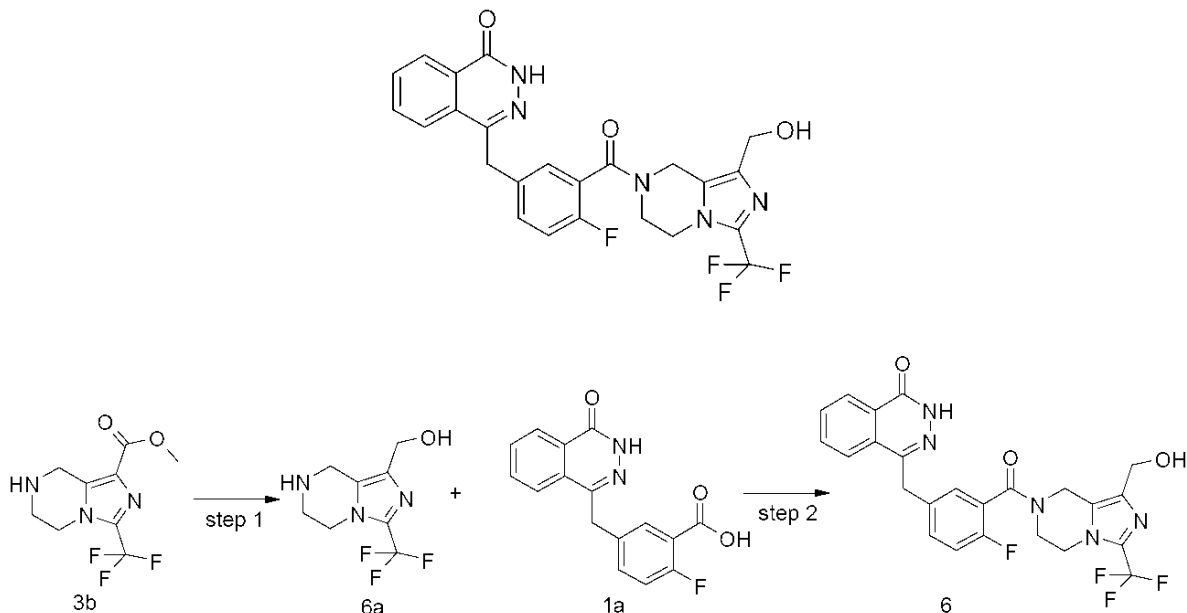
## 【0130】

4-[[4-フルオロ-3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

## 【0131】



## 【化 19】



## 【 0 1 3 2 】

## 工程 1

[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノール

メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3b (315 mg, 1.26 mmol) を 10 mL のエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (240 mg, 6.33 mmol) を添加した。12 時間攪拌した後、反応混液にガスが発生しなくなるまで 2 M 塩酸を滴下した。反応混液を減圧濃縮し、粗[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノール 6a (230 mg) を白色固体として得た。生成物は精製しないで、次の反応に直接用いた。

## 【 0 1 3 3 】

## 工程 2

4-[[4-フルオロ-3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (372 mg, 1.25 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いで N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (85 mg, 0.63 mmol)、[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノール 6a (277 mg, 1.25 mmol)、1-エチル-(3-ジメチル-アミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (359 mg, 1.88 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 mL, 2.5 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣を溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製して、4-[[4-フルオロ-3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 6 を白色固体として得た (400 mg、収率 64.0%)。

MS m/z (ESI): 502.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.81 (br.

s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 4H), 4.16-4.10

(m, 1H), 2.05 (s, 1H)

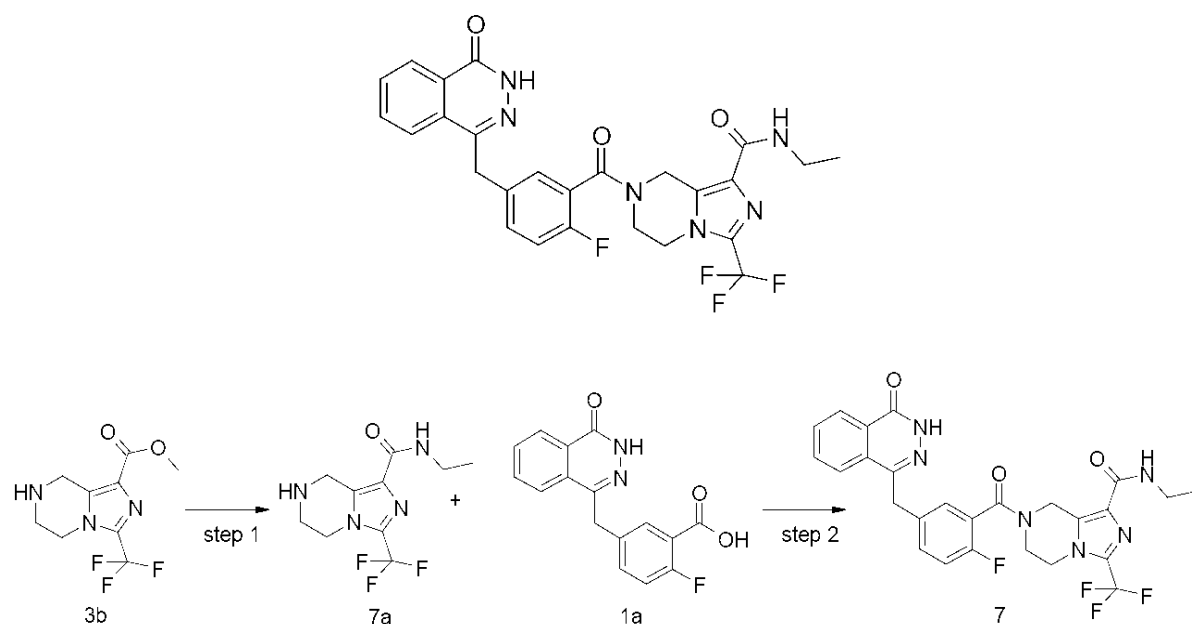
【実施例 7】

【0134】

N-エチル-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

【0135】

【化20】



【0136】

工程 1

N-エチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3b (1 g, 4 mmol) を 40 mL のエチルアミン溶液 (60%) に溶解した。50 で 12 時間攪拌した後、反応混液を減圧濃縮して、粗 N-エチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 7a (1.15 g) を白色固体として得た。生成物は精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 263.1 [M+1]

【0137】

工程 2

N-エチル-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (250 mg, 0.84 mmol) を 20 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (480 mg, 1.26 mmol)、粗 N-エチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 7a (242 mg, 0.92 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL, 1.68 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液に 50 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した (50 mL x 3)。有機相を合わせて、減圧濃縮し、100 mL の酢酸エチルを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (40 mL)、次いで飽和食塩水 (40 mL) で続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、N-

エチル-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 7 を白色固体として得た (200 mg、収率 43.9%)。

MS m/z (ESI): 543.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.38

(br. s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.29 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)

【実施例 8】

【0138】

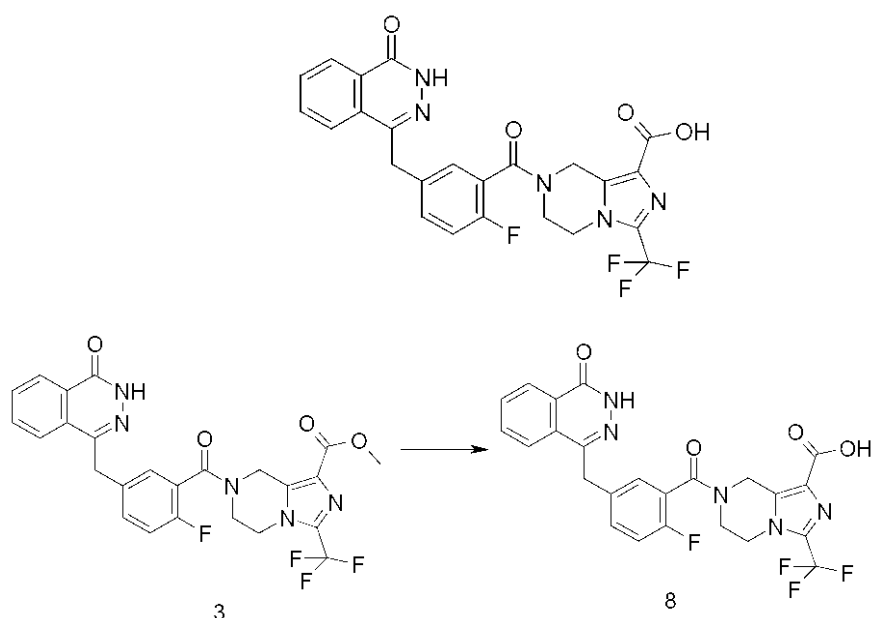
7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸

【0139】

【化 21】

10

20



30

メチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3 (30 mg, 0.057 mmol) を 1, 5 mL のテトラヒドロフラン、メタノールおよび水の混合溶媒 (V/V/V = 1:1:1) に溶解し、水酸化ナトリウム (10 mg, 0.25 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混液に pH が 2 になるまで濃塩酸を滴下した。反応混液はジクロロメタンで抽出した (15 mL × 2)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸 8 を淡黄色固体として得た (10 mg、収率 34.4%)。

40

MS m/z (ESI): 516.5 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.36 (d, 1H),

7.93 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (m, 6H)

【実施例 9】

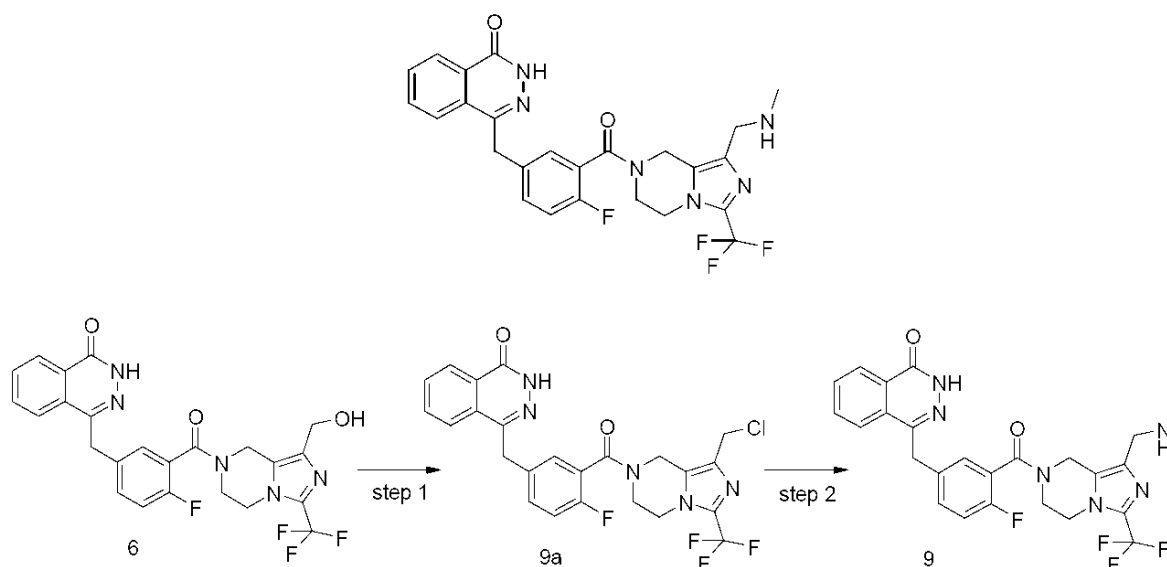
【0140】

4-[[4-フルオロ-3-[1-(メチルアミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

50

【 0 1 4 1 】

【 化 2 2 】



【 0 1 4 2 】

## 工程 1

4-[[3-[1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

20

4-[[4-フルオロ-3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 6 (200 mg, 0.40 mmol) を 5 mL の塩化チオニルに溶解した。反応混液は 4 時間加熱してリフラックスした。反応混液を減圧濃縮して、10 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した (10 mL x 3)。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して、4-[[3-[1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 9a を黄色固体として得た (200 mg、収率 96.6%)。

MS m/z (ESI): 520.1 [M+1]

30

【 0 1 4 3 】

## 工程 2

4-[[4-フルオロ-3-[1-(メチルアミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

4-[[3-[1-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 9a (372 mg, 1.25 mmol) を 5 mL のアセトニトリルに溶解し、メチルアミンの 2 M テトラヒドロフラン溶液 0.6 mL と炭酸カリウム (159 mg, 1.15 mmol) を添加した。反応混液を 6 時間加熱してリフラックスした。反応混液はろ過した。ろ液を減圧濃縮し、溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[1-(メチルアミノメチル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 9 を黄色固体として得た (20 mg、収率 10.1%)。

40

MS m/z (ESI): 515.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.87 (br.

s, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 1H), 6.96-7.06

(m, 1H), 5.01-5.02 (m, 1H), 3.99-4.28 (m, 6H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.47 (s, 1H),

2.74 (d, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H)

【 実施例 10 】

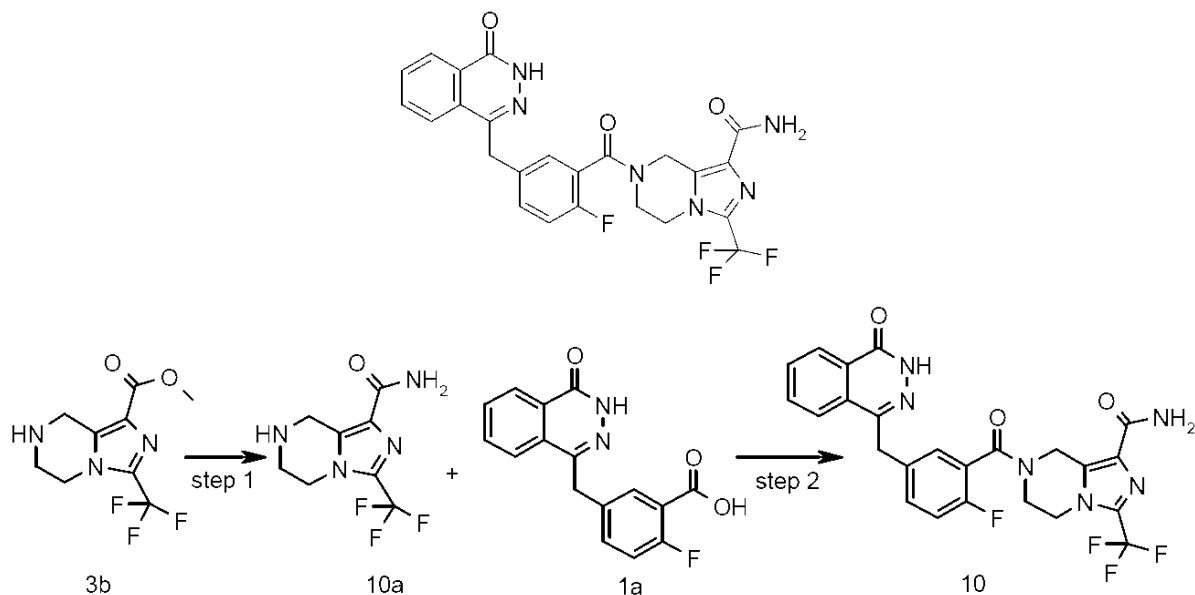
50

【 0 1 4 4 】

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

【 0 1 4 5 】

【 化 2 3 】



【 0 1 4 6 】

工程 1

3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3b (250 mg, 1 mmol) および 10 mL の水酸化アンモニウムを 20 mL の封管に入れた。反応混液を 100 に加熱し、3 時間反応を行った。反応混液を減圧濃縮して、粗 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 10a (240 mg) を白色固体として得た。生成物は精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+1]

【 0 1 4 7 】

工程 2

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (150 mg, 0.5 mmol) を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (285 mg, 0.75 mmol)、粗 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 10a (130 mg, 0.55 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL, 1 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液に 50 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した (60 mL x 3)。有機相を合わせて、減圧濃縮し、100 mL の酢酸エチルを加えて、水 (40 mL)、次いで飽和食塩水 (40 mL) で続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 10 を白色固体として得た (50 mg、収率 20.0%)。

MS m/z (ESI): 515.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.49 (m, 1H),  
7.85 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.23 (m, 4H)

【実施例 11】

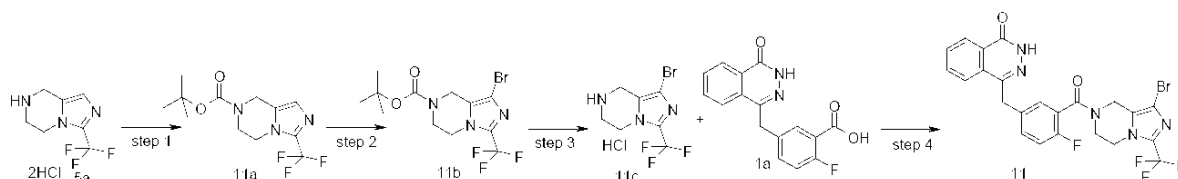
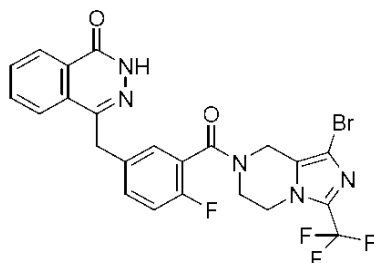
【0148】

4-[[3-[1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【0149】

【化24】

10



20

【0150】

工程 1

tert-ブチル 3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート

3-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン塩酸塩 5a (2.20 g, 8.30 mmol) を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (4.6 mL, 33.20 mmol) および tert-ブチルジカルボナート (2.70 g, 12.50 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液に 50 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した (50 mL × 3)。有機相を合わせて、飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL)、次いで飽和食塩水 (40 mL) で続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して、tert-ブチル 3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 11a を淡褐色固体として得た (2.20 g、収率 91.7%)。

30

MS m/z (ESI): 292.1 [M+1]

【0151】

工程 2

tert-ブチル 1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート

40

tert-ブチル 3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 11a (370 mg, 1.27 mmol) を 30 mL のテトラヒドロフランに溶解して、-78℃ で N-ブromoコハク酸イミド (453 mg, 2.54 mmol) を添加した。1 時間攪拌後、反応混液を室温まで加熱して、12 時間反応を行った。反応混合液に 50 mL の水を加え、酢酸エチルで抽出した (60 mL × 3)。有機相を合わせて、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して、粗 tert-ブチル 1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 11b (510 mg) を淡黄色オイルとして得た。

50

MS m/z (ESI): 372.0 [M+1]

【 0 1 5 2 】

#### 工程 3

1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン塩酸塩

粗tert-ブチル 1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 11b (470 mg, 1.27 mmol) を塩化水素の 2 M 1, 4 - ジオキサン溶液 50 mL に溶解した。4 時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン塩酸塩 11c (220 mg, 収率 56.5%) を淡黄色オイルとして得た。

10

【 0 1 5 3 】

#### 工程 4

4-[[3-[1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (210 mg, 0.70 mmol) を 30 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (360 mg, 0.95 mmol)、1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン塩酸塩 11c (214 mg, 0.70 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL, 2.10 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液に 50 mL の水を加え、ジクロロメタンで抽出した (80 mL x 3)。有機相を合わせて、減圧濃縮し、100 mL の酢酸エチルを加えて、飽和炭酸ナトリウム溶液 (40 mL)、水 (40 mL)、次いで飽和食塩水 (40 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[3-[1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 11 を白色固体として得た (185 mg、収率 48.0%)。

20

MS m/z (ESI): 552.0 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (m, 4H)

30

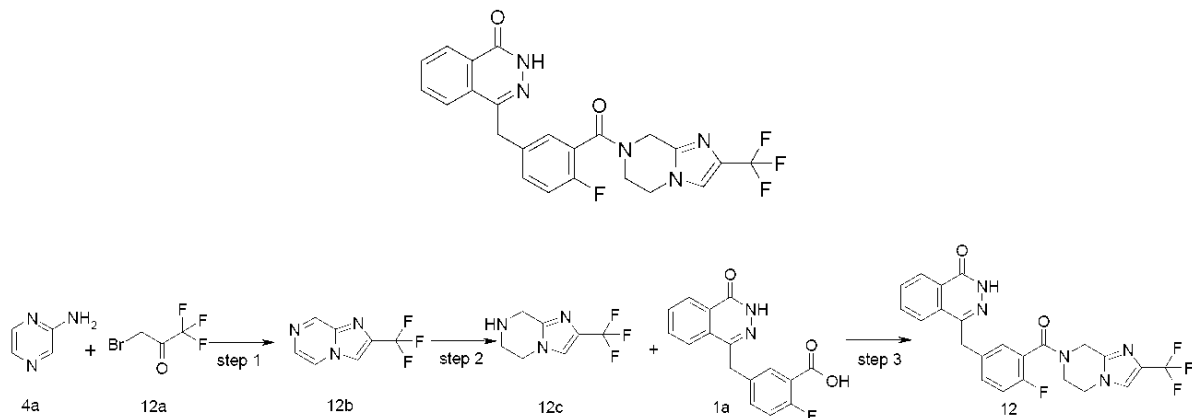
【実施例 12】

【 0 1 5 4 】

4-[[4-フルオロ-3-[2-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【 0 1 5 5 】

## 【化 25】



10

## 【0156】

## 工程 1

## 2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

ピラジン - 2 - アミン 4a (5.25 g, 55.20 mmol) を 120 mL のエタノールに溶解し、3 - ブロモ - 1,1,1 - トリフルオロ - プロパン 2 - オン 12a (5.7 mL, 55.20 mmol) を添加した。反応混液は加熱して 16 時間リフラックスを行った。反応混液は減圧濃縮し、100 mL の酢酸エチルおよび 100 mL の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、分液した。水相は酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。有機相を合わせて、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 B を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン 12b を黄色固体として得た (2.40 g、収率 22.8%)。

20

MS

m/z (ESI): 188.0 [M+1]

## 【0157】

## 工程 2

## 2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン

2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン 12b (2.40 g, 12.55 mmol) を 100 mL のメタノールに溶解して、Pd - C (10%、480 mg) を添加し、反応容器は 3 回水素でパージした。12 時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ過ケーキはメタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン 12c を黄色オイルとして得た (2.30 g、収率 95.8%)。

30

## 【0158】

## 工程 3

## 4-[[4-フルオロ-3-[2-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (500 mg, 1.68 mmol) を 10 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (830 mg, 2.52 mmol)、2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン 12c (384 mg, 2 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL, 5 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、得られた残渣は溶出系 A を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[2-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 12 を白色固体として得た (200 mg、収率 25.0%)。

40

50



MS m/z (ESI): 472.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.29 (br.

s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.73 (m, 2H)

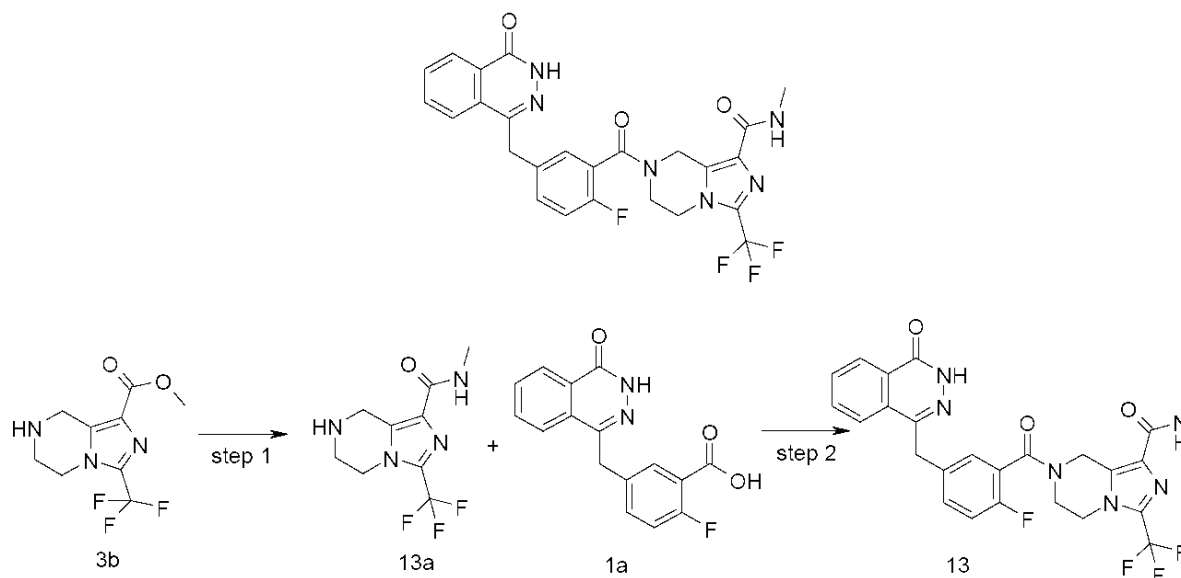
【実施例 13】

【0159】

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

【0160】

【化26】



【0161】

工程 1

N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3b (500 mg, 2 mmol) を 8 mL のメチルアミン溶液 (20% ~ 30%) に溶解し、20 mL の封管に入れた。60 °C で 6 時間撹拌した後、反応混液を減圧濃縮し、粗N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 13a (498 mg) を白色固体として得た。生成物は精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 249.1 [M+1]

【0162】

工程 2

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (598 mg, 2 mmol) を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いで 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135 mg, 1 mmol)、粗N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 13a (498 mg, 2 mmol)、1-エチル(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (573 mg, 3 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (774 mg, 6 mmol) を添加した。12 時間撹拌後、反応混合液は減圧濃縮し、30 mL の水を加えて、酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラ

フィーで精製し、7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 13 を白色固体として得た (650 mg、収率 61.0%)。

MS m/z (ESI): 529.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.36-8.34 (t, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.22-7.15 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.85 (d, 3H)

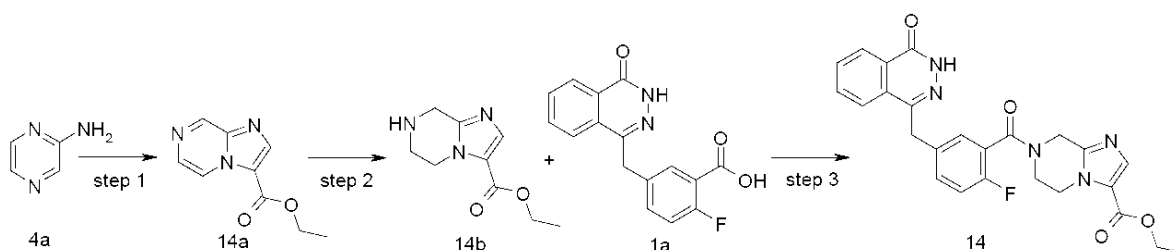
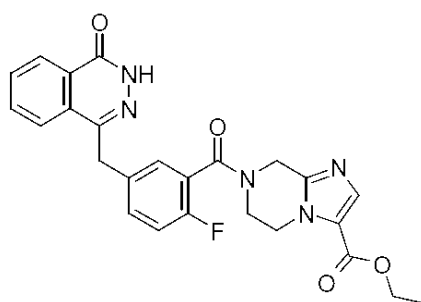
【実施例 14】

【0163】

エチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート

【0164】

【化 27】



【0165】

工程 1

エチル イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート

ピラジン-2-アミン 4a (1 g, 10 mmol) を 50 mL のエチレングリコールジメチルエーテルに溶解し、50 mL のメタノールおよび 3-ブromo-2-オキソ-プロピオン酸塩 (2.30 g, 12 mmol) を添加した。室温で 4 時間攪拌後、反応混液を 0 に冷却して、固形物が析出するまで 30 分間攪拌した。反応混液をろ過し、ろ過ケーキはエーテル (10 mL × 3) で洗浄した。固形物は 50 mL の無水エタノールに溶解し、溶液は 4 時間リフラックスを行った。反応混液は減圧濃縮し、100 mL のジクロロメタンを加え、飽和炭酸ナトリウム溶液 (40 mL) および飽和食塩水 (40 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ液は減圧濃縮して、エチル イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート 14a を褐色固体として得た (0.55 g、収率 28.9%)。

MS m/z (ESI): 192.1 [M+1]

【0166】

工程 2

エチル 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート

エチル イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート 14a (550 mg, 2.76 mmol) を 30 mL のメタノールに溶解して、Pd-C (10%、100 mg) を添加

し、反応容器は3回水素でパージした。3時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、エチル 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート 14bを黄色オイルとして得た(480mg、収率87.6%)。

MS m/z (ESI): 196.1 [M+1]

【0167】

### 工程3

エチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (300mg, 1mmol) を20mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (570mg, 1.50mmol)、エチル 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート 14b (200mg, 1mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3mL, 2mmol) を添加した。12時間攪拌後、反応混合液に50mLの水を加えて、ジクロロメタンで抽出した(80mL×3)。有機相を合わせて、減圧濃縮し、100mLの酢酸エチルを加えて、飽和炭酸ナトリウム溶液(40mL)、水(40mL)および飽和食塩水(40mL)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系Aを用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、エチル 7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート 14を白色固体として得た(280mg、収率58.6%)。

MS

m/z (ESI): 476.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.53 (br.

s, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.27 (m, 4H), 1.26 (t, 3H)

【実施例15】

【0168】

4-[[3-[3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

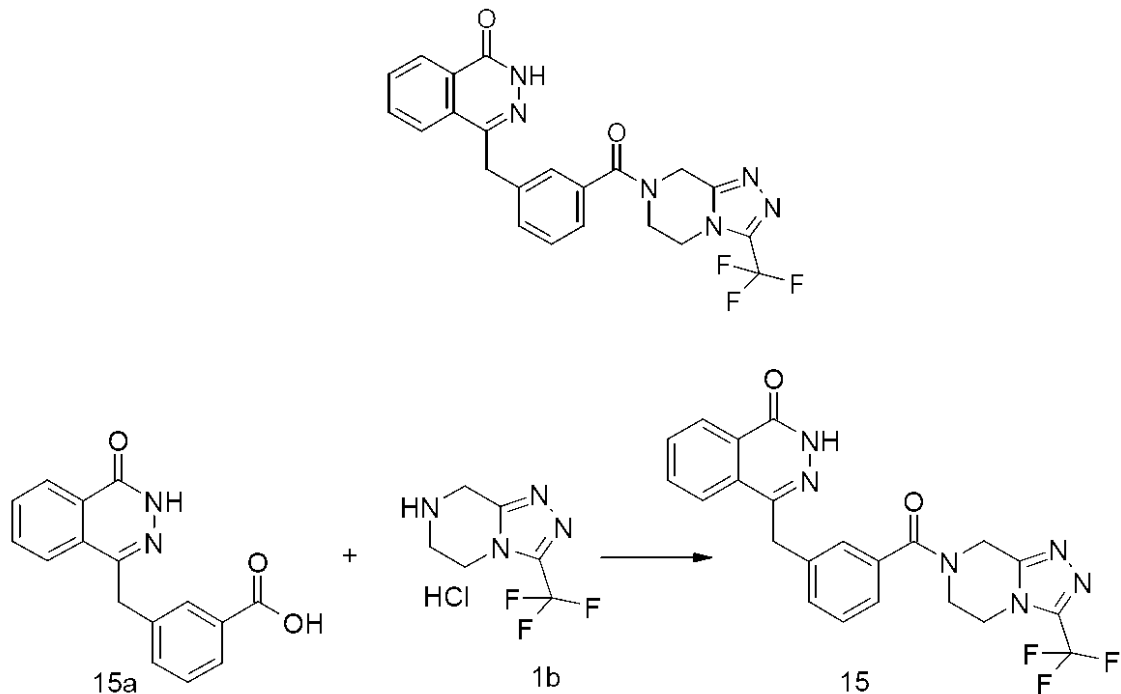
【0169】

10

20

30

## 【化 28】



3 - [ ( 4 - オキソ - 3 H - フタラジン - 1 - イル ) メチル ] 安息香酸 15 a ( 300 mg , 1.07 mmol , 「特許出願 WO 2004080976」に開示の公知方法に従って調製 ) を 10 mL の N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - ( 1 - ベンゾトリアゾリル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ( 730 mg , 1.93 mmol )、3 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン塩酸塩 1 b ( 269 mg , 1.40 mmol ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.9 mL , 5.30 mmol ) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液に 15 mL の水を加えて、酢酸エチルで抽出した ( 20 mL × 3 )。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4 - [ [ 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 - カルボニル ] フェニル ] メチル ] - 2 H - フタラジン - 1 - オン 15 を白色固体として得た ( 100 mg 、収率 20.6% )。

MS m/z (ESI): 455.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.30 (br.

s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.12 (m, 2H)

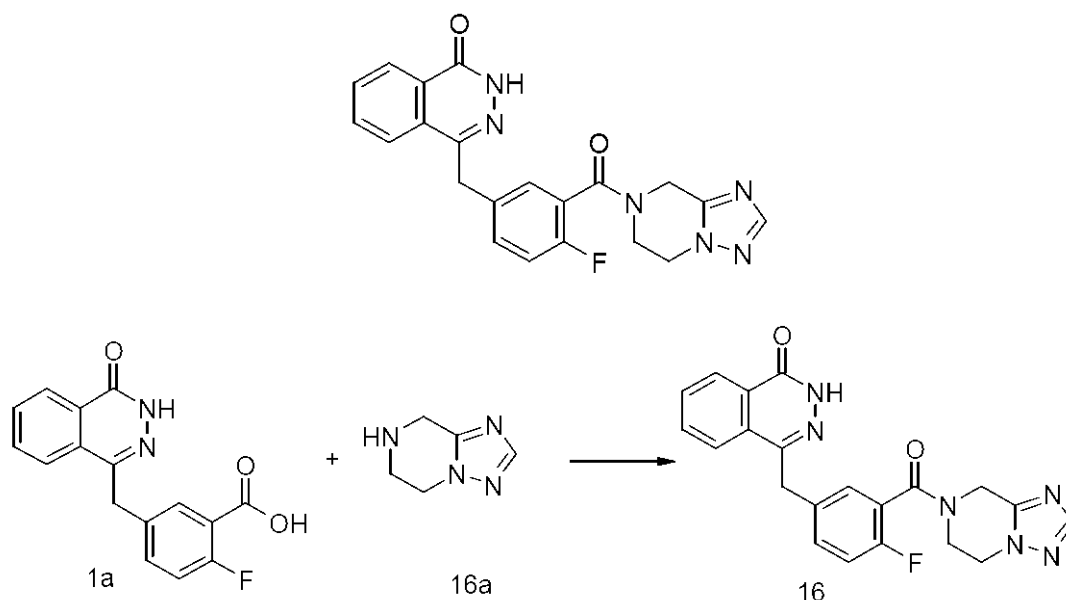
## 【実施例 16】

## 【0170】

4 - [ [ 3 - ( 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 7 - カルボニル ) - 4 - フルオロ - フェニル ] メチル ] - 2 H - フタラジン - 1 - オン

## 【0171】

## 【化 29】



10

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (360 mg, 1.20 mmol) を 10 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウ  
 20  
 ロニウム (600 mg, 1.80 mmol)、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン 16a (150 mg, 1.20 mmol, 「特許出願 W O 2 0 0 9 0 9 0 0 5 5」に開示の公知方法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL, 2.40 mmol) を添加した。20 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 16 を黄色固体として得た (100 mg、収率 21.0%)。

MS m/z (ESI): 405.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

30

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.47 (br.

s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.99-1.77 (m, 4H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.30-7.12

(m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 2H)

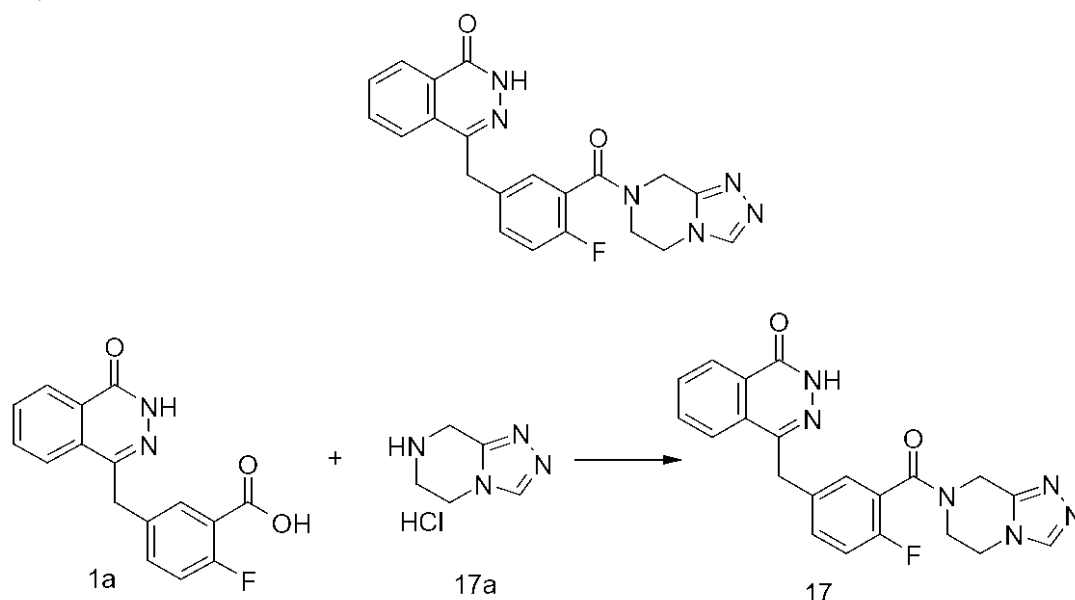
## 【実施例 17】

## 【0172】

4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

## 【0173】

## 【化 30】



10

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (170 mg, 0.57 mmol) を 10 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウ  
 20  
 ロニウム (323 mg, 0.85 mmol)、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン塩酸塩 17a (100 mg, 0.63 mmol、「Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48(1), 141-151」に開示の公知方法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (302 mg, 1.70 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[3-(6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 17 を淡黄色固体として得た (50 mg、収率 21.7%)。

MS m/z (ESI): 405.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

30

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.87 (br. s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.75-3.62 (m, 2H)

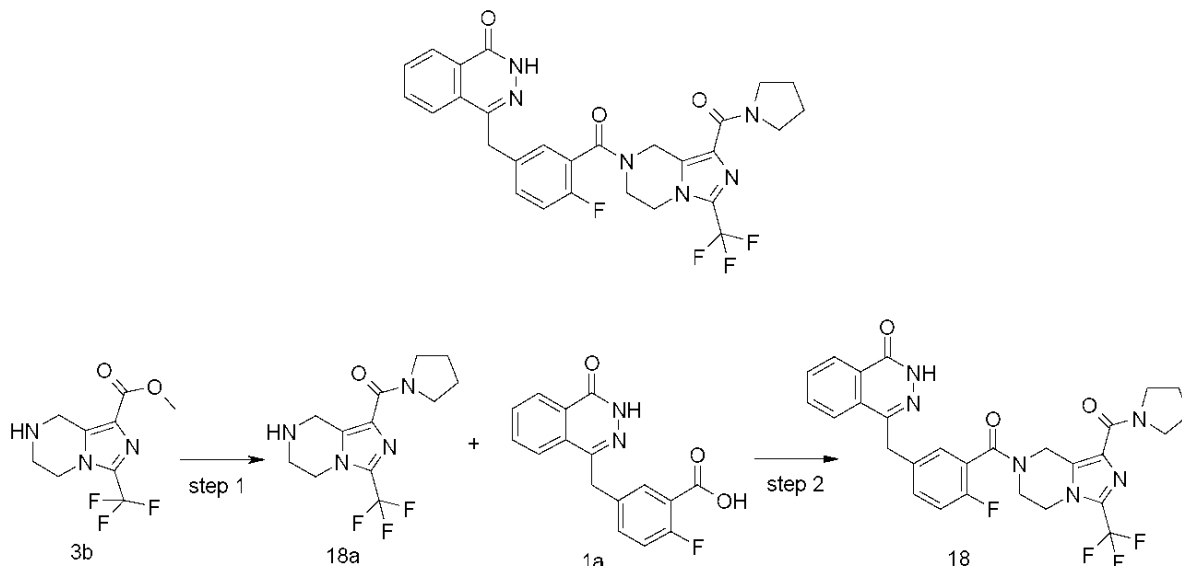
## 【実施例 18】

## 【0174】

4-[[4-フルオロ-3-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

## 【0175】

## 【化 3 1】



10

## 【 0 1 7 6 】

## 工程 1

ピロリジン-1-イル-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン

20

ピロリジン (560 mg, 8 mmol)、メチル 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシレート 3b (400 mg, 1.60 mmol) および 0.4 mL の水を封管中で混ぜ合わせた。50 で 4 時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、粗ピロリジン-1-イル-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン 18a (460 mg) を淡黄色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 289.1 [M+1]

## 【 0 1 7 7 】

## 工程 2

4-[[4-フルオロ-3-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

30

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (417 mg, 1.40 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (1 g, 2.80 mmol)、粗ピロリジン-1-イル-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン 18a (400 mg, 1.40 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4.20 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、20 mL の水を加えて、酢酸エチルで抽出した (10 mL x 3)。有機相を合わせて、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 18 を淡黄色固体として得た (150 mg、収率 18.0%)。

40

MS m/z (ESI): 569.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

12.57 (br. s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.83-7.93 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.27-4.34 (m, 2H),

50

4.26-4.27 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 1H),  
3.48-3.49 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 4H)

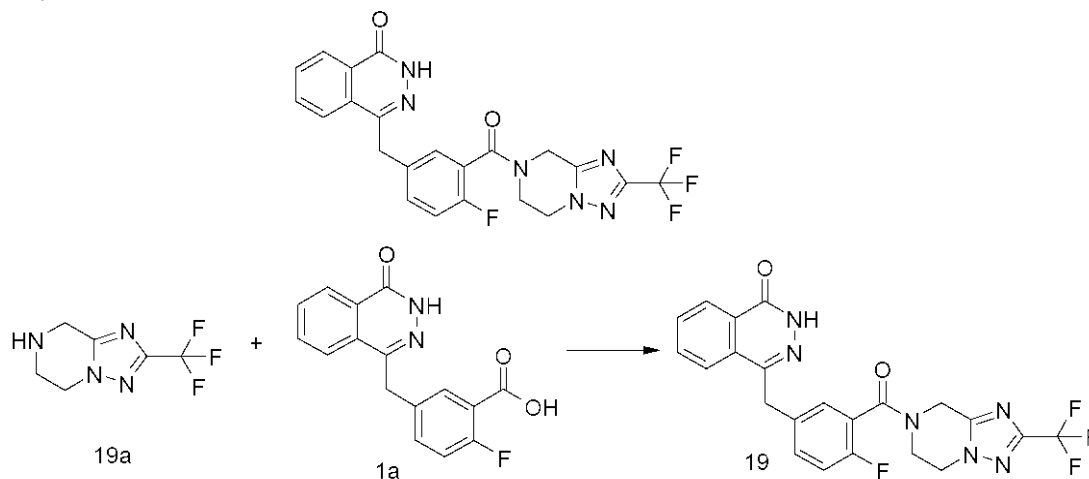
【実施例 19】

【0178】

4-[[4-フルオロ-3-[2-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【0179】

【化32】



2-フルオロ-5-[[4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル]メチル]安息香酸 1a (780 mg, 2.65 mmol) を 15 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (1.80 g, 4.77 mmol)、2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン 19a (560 mg, 2.92 mmol, 「特許出願 W O 2 0 0 9 0 2 5 7 8 4」に開示の公知方法に従って調製) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL, 7.95 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、30 mL の水を加えて、酢酸エチルで抽出した (30 mL × 3)。有機相を合わせて、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[2-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 19 を淡黄色固体として得た (205 mg、収率 16.4%)。

MS m/z (ESI): 473.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

10.67 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (d, 3H), 3.88 (s, 1H)

【実施例 20】

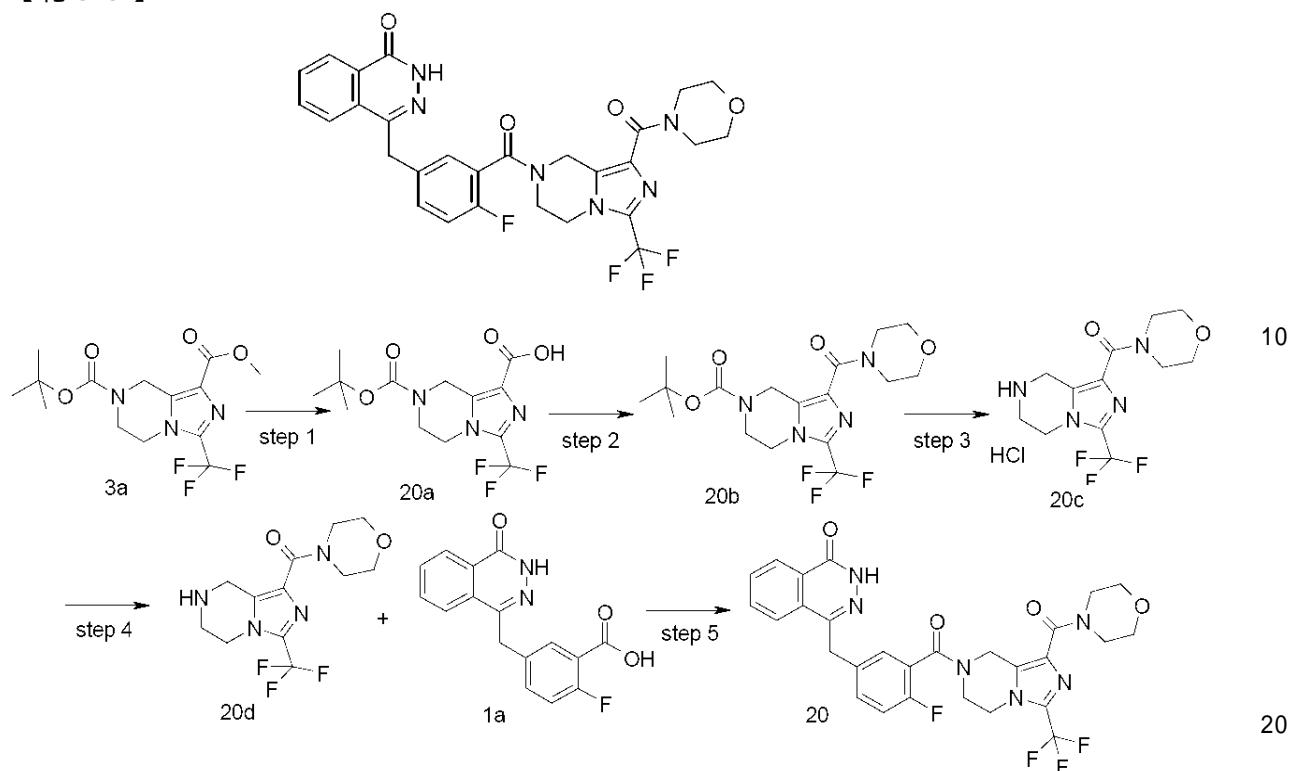
【0180】

4-[[4-フルオロ-3-[1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

【0181】



## 【化 3 3】



## 【 0 1 8 2 】

## 工程 1

7-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸

7-tert-ブチル 1-メチル 3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7-ジカルボキシレート 3a (4.10 g, 12 mmol) を 15 mL のテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒 (V/V = 2 : 1) に溶解し、20 mL の 2 M 水酸化ナトリウム溶液を添加した。12 時間攪拌後、反応混液は減圧下に濃縮し、1 M 塩酸を反応混液の pH が 5 と 7 の間になるまでに滴下した。反応混液はろ過し、ろ過ケーキを真空乾燥して、7-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸 20a (2 g、収率 50.0%) を淡黄色固体として得た。

MS m/z (ESI): 334.1 [M+1]

## 【 0 1 8 3 】

## 工程 2

tert-ブチル 1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート

7-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸 20a (330 mg, 1 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (756 mg, 2 mmol)、モルホリン (174 mg, 2 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 3 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、20 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した (20 mL x 3)。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 20b を黄色固体として得た (400 mg、収率 100.0%)。

MS m/z (ESI): 405.1 [M-1]

【 0 1 8 4 】

### 工程 3

モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン塩酸塩

、tert-ブチル 1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 20b (470 mg, 1.27 mmol) を塩化水素の 2 M 1, 4 -ジオキサン溶液 20 mL に溶解した。12 時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン塩酸塩 20c (300 mg) を淡黄色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

10

【 0 1 8 5 】

### 工程 4

モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン

粗モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン塩酸塩 20c (330 mg, 1 mmol) を 10 mL の酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム (10 g, 72 mmol) を添加した。4 時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン 20d (300 mg) を淡黄色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

20

【 0 1 8 6 】

### 工程 5

4-[[4-フルオロ-3-[1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (390 mg, 1.30 mmol) を 10 mL の N, N -ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (983 mg, 2.60 mmol)、粗モルホリノ-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]メタノン 20d (400 mg, 1.30 mmol) および N, N -ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 3.90 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[1-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 20 を淡黄色固体として得た (150 mg、収率 20.0%)。

30

MS m/z (ESI): 585.2 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

12.58 (br. s, 1H)

), 8.27 (d, 1H), 7.83-7.98 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.26-4.27 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 3H), 3.59-3.66 (m, 6H), 3.17-3.18 (m, 2H)

【実施例 21】

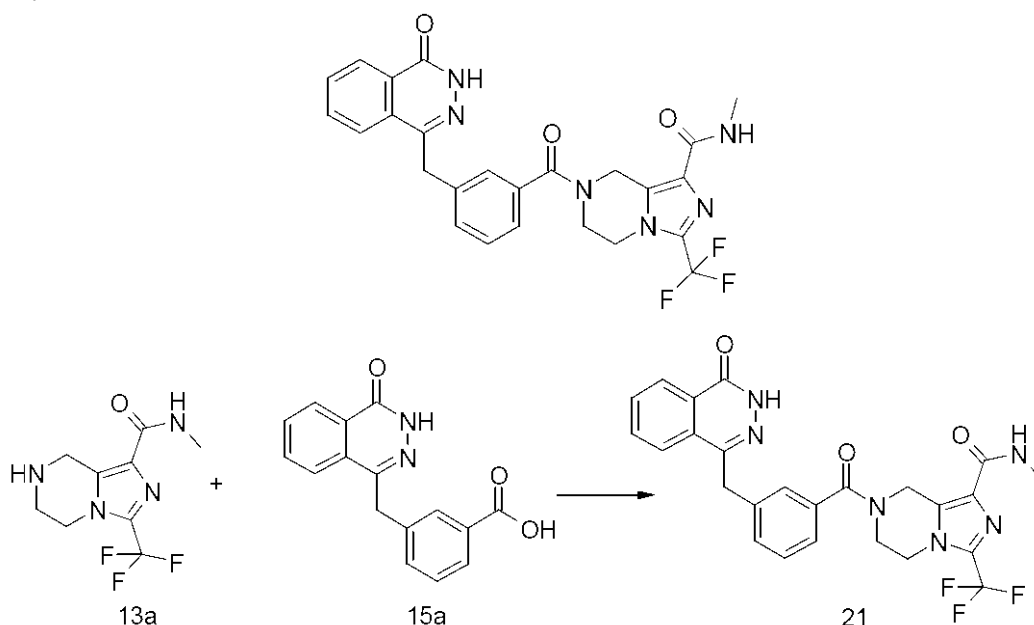
【 0 1 8 7 】

N-メチル-7-[3-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

【 0 1 8 8 】

40

## 【化 3 4】



10

3 - [ ( 4 - オキソ - 3 H - フタラジン - 1 - イル ) メチル ] 安息香酸 15 a ( 186 mg , 0.67 mmol ) を 20 mL の N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 98 mg , 0.73 mmol )、粗N-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 13 a ( 150 mg , 0.61 mmol )、1 - エチル ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 173 mg , 0.91 mmol ) およびトリエチルアミン ( 253  $\mu$ l , 1.82 mmol ) を添加した。12時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、50 mL の水を加えて、酢酸エチルで抽出した ( 50 mL  $\times$  3 )。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、N-メチル-7-[3-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 21 を淡黄色固体として得た ( 280 mg 、収率 90.0% )。

20

MS m/z (ESI): 511.2 [M+1]

 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.80 (br.

s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.01 (m, 3H)

## 【実施例 2 2】

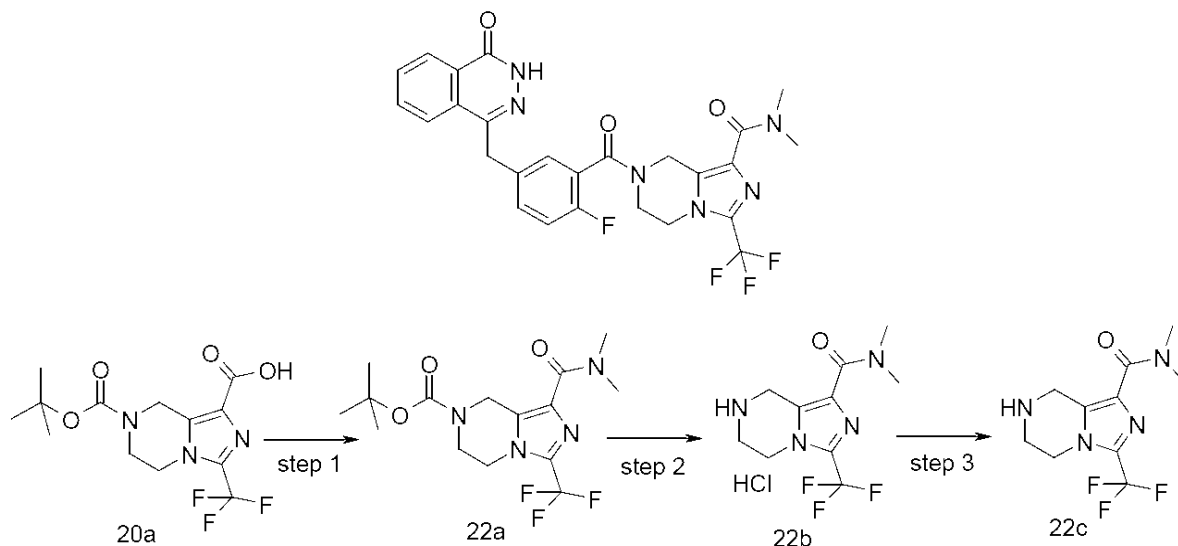
## 【0189】

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

40

## 【0190】

## 【化 3 5】



10

## 【 0 1 9 1】

## 工程 1

tert-ブチル 1-(ジメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート

20

7-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸 20a (330 mg, 1 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (756 mg, 2 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (156 mg, 2 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (387 mg, 3 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、50 mL の酢酸エチルを加えて、飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) 次いで飽和食塩水 (20 mL x 3) で順次洗浄した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、粗 tert-ブチル 1-(ジメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 22a (362 mg) を淡黄色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

30

MS m/z (ESI): 363.1 [M+1]

## 【 0 1 9 2】

## 工程 2

N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩

粗 tert-ブチル 1-(ジメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 22a (362 mg, 1 mmol) を塩化水素の 2 M 1,4-ジオキサン溶液 3 mL に溶解した。12 時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、粗 N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 22b (262 mg) を淡黄色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

40

## 【 0 1 9 3】

## 工程 3

N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 22b (234 mg, 0.80 mmol) を 10 mL の酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム (10 g, 72 mmol) を添加した。4 時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗 N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,

50

8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 22 c (200 mg) を淡黄色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

【0194】

#### 工程 4

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (300 mg, 1 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (756 mg, 2 mmol)、N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 22 c (200 mg, 0.80 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 3 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 22 を淡黄色固体として得た (45 mg、収率 11.0%)。

MS m/z (ESI): 543.1 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.58 (br. s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.83-7.96 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.26-4.27 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 6H), 2.88-2.97 (m, 2H)

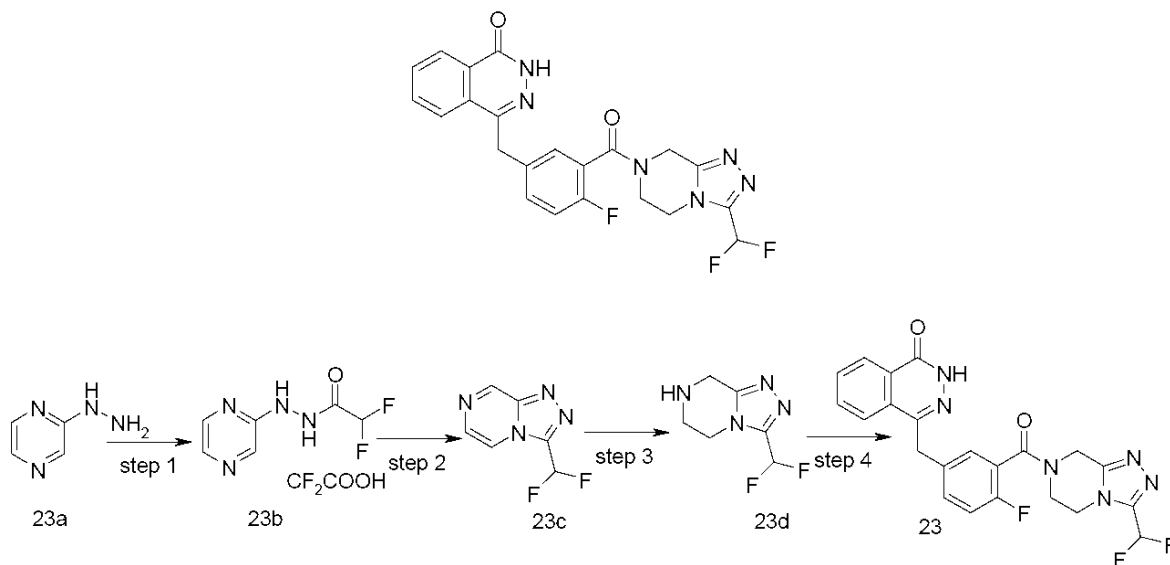
【実施例 23】

【0195】

4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジ-1-オン

【0196】

【化 36】



【0197】

#### 工程 1

2,2-ジフルオロ-N'-ピラジン-2-イル-アセトヒドラジド ジフルオロアセテート

ピラジン-2-イルヒドラジン 23a (1 g, 9 mmol) をナス型フラスコ (25 mL) に入れ、無水ジフルオロ酢酸 (4 g, 22.98 mmol) を 0 で滴下した。室温で 3 時間攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、粗 2,2-ジフルオロ-N'-ピラジン-2

-イル-アセトヒドラジド ジフルオロアセテート 23b (2 g) を褐色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

【0198】

#### 工程 2

3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

2, 2-ジフルオロ-N'-ピラジン-2-イル-アセトヒドラジド ジフルオロアセテート 23b (2 g, 0.01 mol) を 10 mL のポリリン酸に溶解した。140 で 7 時間攪拌後、反応混液を 50 に冷却して、もう 12 時間攪拌した。反応混液は熱いうちに氷水 50 mL 中に注ぎ、反応混液の pH が 7 と 8 の間になるまで 30 % アンモニア水を滴下して、酢酸エチルで抽出した (30 mL x 3)。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過した。ろ液は減圧濃縮した。得られた残渣を 30 mL の酢酸エチルに溶解し、活性炭を加えた。30 分間攪拌した後、混合液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 23c を黄色固体として得た (460 mg、収率 30%)。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

【0199】

#### 工程 3

3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

3-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 23c (460 mg, 2.70 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解して、Pd-C (10%、46 mg) を添加し、反応容器は 3 回水素でパージした。3 時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ過ケーキはメタノール (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、粗 3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 23d (400 mg) を淡黄色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 175.0 [M+1]

【0200】

#### 工程 4

4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジ-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (685 mg, 2.30 mmol) を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム (1.10 g, 3.45 mmol)、粗 3-(ジフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 23d (400 mg, 2.30 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL, 6.90 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]メチル]-2H-フタラジ-1-オン 23 を白色固体として得た (200 mg、収率 20.0%)。

MS m/z (ESI): 454.6 [M+1]

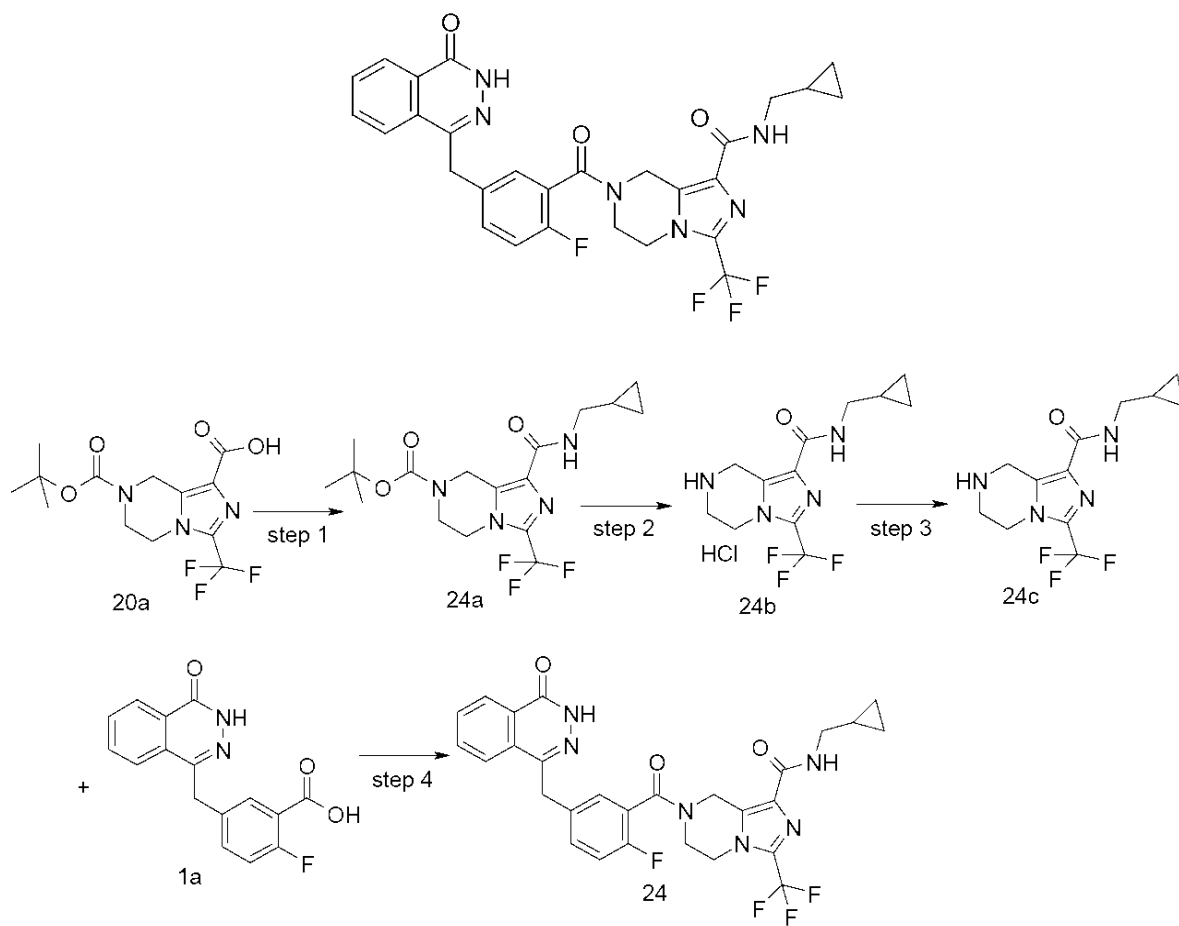
【実施例 24】

【0201】

N-(シクロプロピルメチル)-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

【0202】

## 【化 3 7】



## 【 0 2 0 3 】

## 工程 1

tert-ブチル 1-(シクロプロピルメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート

7-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸 20a (330 mg, 1 mmol) を 5 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム (756 mg, 2 mmol)、シクロプロピルメチルアミン (142 mg, 2 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 3 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、50 mL の酢酸エチルを加えて、飽和塩化アンモニウム溶液 (15 mL × 3) 次いで飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。有機相を集めて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して、粗 tert-ブチル 1-(シクロプロピルメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 24a (300 mg) を茶赤色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 389.1 [M+1]

## 【 0 2 0 4 】

## 工程 2

N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩

粗 tert-ブチル 1-(シクロプロピルメチルカルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボキシレート 24a (300 mg, 0.77 mmol) を塩化水素の 2 M 1,4-ジオキサン溶液 20 mL に溶解した。12 時間

攪拌後、反応混液を減圧濃縮して、粗N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 24b (250 mg) を淡黄色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。  
MS m/z (ESI): 289.1 [M+1]

【0205】

#### 工程 3

N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド塩酸塩 24b (250 mg, 0.77 mmol) を 10 mL のジクロロメタンに溶解し、炭酸カリウム (320 mg, 230 mmol) を添加した。4 時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 24c (250 mg) を黄色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

【0206】

#### 工程 4

N-(シクロプロピルメチル)-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (300 mg, 1 mmol) を 5 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (756 mg, 2 mmol)、粗N-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 24c (250 mg, 0.87 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 3 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、N-(シクロプロピルメチル)-7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 24 を淡黄色固体として得た (150 mg、収率 30.0%)。

MS m/z (ESI): 569.2 [M+1]

【実施例 25】

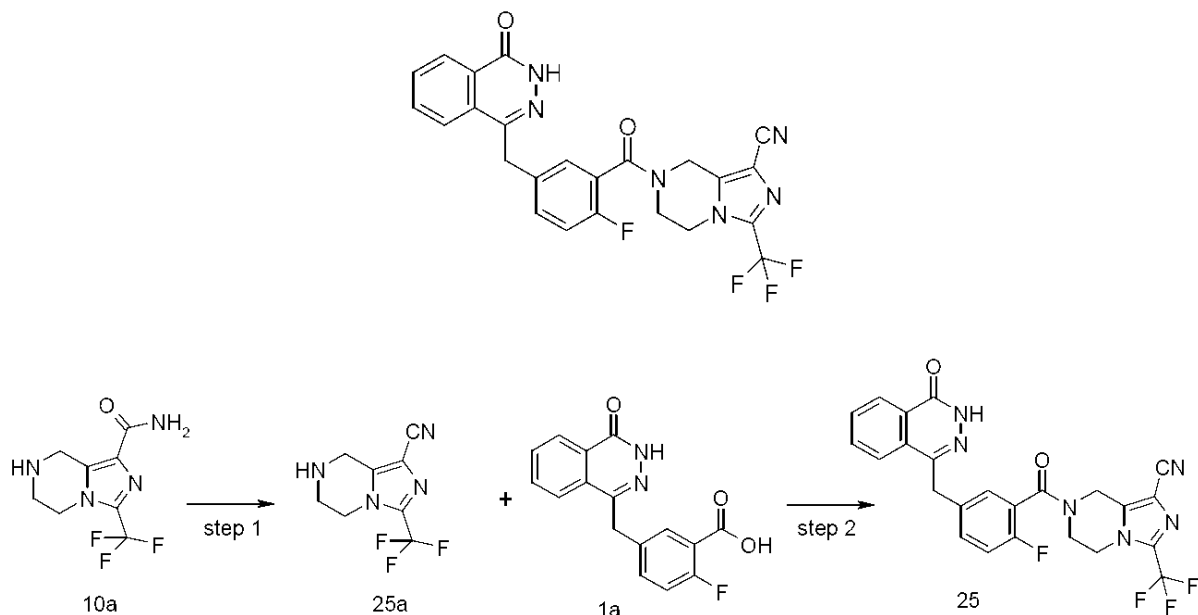
【0207】

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル

【0208】



## 【化 3 8】



## 【 0 2 0 9 】

## 工程 1

3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル

3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド 10a (100 mg, 0.43 mmol) を 5 mL のオキシ塩化リンに溶解した。反応混液は加熱して 4 時間リフลักスした。反応混液を減圧濃縮し、10 mL の飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した (25 mL × 3)。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、粗 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル 25a (100 mg) を褐色固体として得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

MS m/z (ESI): 217.0 [M+1]

## 【 0 2 1 0 】

## 工程 2

7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1a (210 mg, 0.70 mmol) を 5 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸 O - (1 - ベンゾトリアゾリル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム (350 mg, 0.92 mmol)、粗 3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル 25a (100 mg, 0.46 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (250 μL, 1.18 mmol) を添加した。12 時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系 A を用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、7-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニトリル 25 を白色固体として得た (50 mg、収率 21.9%)。

MS m/z (ESI): 496.6 [M+1]

## 【実施例 26】

## 【 0 2 1 1 】

4-[[4-フルオロ-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

## 【 0 2 1 2 】

10

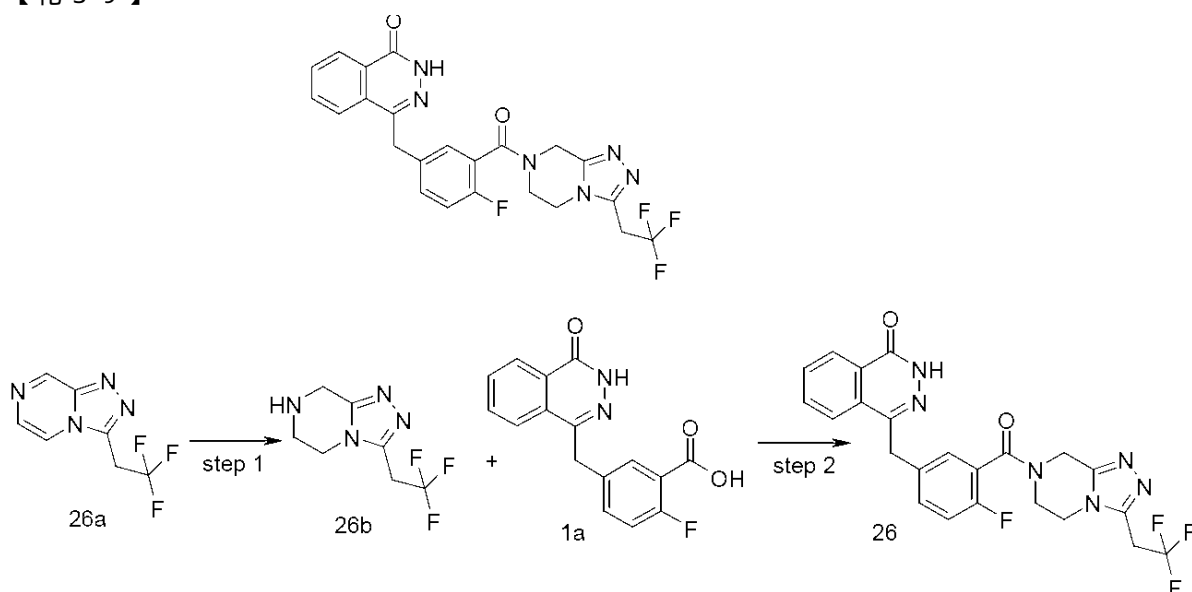
20

30

40

50

## 【化 3 9】



10

## 【 0 2 1 3 】

## 工程 1

3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 20

3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 26 a (464 mg, 2.29 mmol, 「Journal of Medicinal Chemistry,

2005, 48(1), 141-151」に開示の公知方法に従って調製)を20 mLのメタノールに溶解し、Pd-C(10%, 200 mg)を添加し、反応容器は3回水素でパージした。3時間攪拌後、反応混液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して、粗3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 26 b (480 mg)を無色オイルとして得た。生成物は、精製しないで、次の反応に直接用いた。

## 【 0 2 1 4 】

30

## 工程 2

4-[[4-フルオロ-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン

2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸 1 a (801 mg, 2.69 mmol)を25 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、次いでヘキサフルオロリン酸O-(1-ベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(1.27 g, 3.36 mmol)、粗3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン 26 b (460 mg, 2.24 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8 mL, 4.48 mmol)を添加した。12時間攪拌後、反応混合液は減圧濃縮し、30 mLの水を加えて、酢酸エチルで抽出した(30 mL x 3)。有機相を合わせて減圧濃縮し、30 mLの酢酸エチルを加えて、飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過した。ろ液は減圧濃縮し、得られた残渣は溶出系Aを用いて薄層クロマトグラフィーで精製し、4-[[4-フルオロ-3-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,8-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン 26を白色固体として得た(240 mg、収率22.1%)。

40

MS m/z (ESI): 486.6 [M+1]

## 【試験例】

## 【 0 2 1 5 】

## 生物活性試験

50

【試験例１】 P A P R の酵素活性の測定法

【０２１６】

以下のin vitroスクリーニング試験が、P A P R の酵素活性の阻害に対する本発明化合物の活性の測定に用いられる。

【０２１７】

下記のアッセイは、P A P R の酵素活性を阻害する本発明化合物の活性をTrevigen HT F homologousポリ ( A D P - リボース ) ポリメラーゼ阻害アッセイキット (TREVIGEN HT F h omogeneous

PARP Inhibition Assay Kit, No. 4690-096-K)を用いて測定するものである。試験法はD N A 修復過程で消費されるN A D <sup>+</sup> の必要量に基づくが、このものは蛍光活性を持たない基質を触媒して高い蛍光活性を持つ分子にする別の反応にも用いられる。それ故、反応系のN A D <sup>+</sup> 濃度は蛍光シグナルの増加の程度を測定することによって知ることができるので、P A P R の酵素活性に対する試験化合物の阻害の程度が計算できる。

【０２１８】

TREVIGEN HT F homologousポリ ( A D P - リボース ) ポリメラーゼ阻害アッセイキットの取扱説明書は、アッセイの詳細な操作の他に、反応混合物 ( reaction mix )、サイクリング反応混合物 ( cycling mix )、緩衝液 ( buffer ) などの試薬調製の参考としても用いることができる。

【０２１９】

試験の方法は次のように纏められる：試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、試験で望む濃度に緩衝液で希釈した。25  $\mu$  L の200 n M N A D <sup>+</sup> 溶液を96穴丸底プレートに添加して、1  $\mu$  L の試験化合物溶液を添加し、コントロールの複製ウェルを設置した。次いで、D N A , P A R P 酵素および反応緩衝剤を含む25  $\mu$  L の反応混合液を各ウェルに添加した。室温で30分間インキュベートした後、50  $\mu$  L のサイクリング反応混合物を各ウェルに添加し、室温で15～40分間、暗所でインキュベートした。次いで、50  $\mu$  L の停止液を各ウェルに添加し、各ウェルの蛍光値をE L I A S A ( E x 544 n m , E m 590 n m ) で読み取った。P A P R の酵素活性についての試験化合物の阻害率はN A D <sup>+</sup> の検量線の式により計算できた。

【０２２０】

化合物のI C <sub>50</sub> 値は、異なる濃度での阻害率により計算できた。

実施例化合物 No.	IC <sub>50</sub> (PARP-1) / $\mu$ M
1	0.015
2	0.005
3	0.052
15	0.0023
19	0.0102

結論：本発明の好ましい化合物はP A R P - 1 キナーゼの増殖抑制に関し有意に阻害活性を有する。

【０２２１】

【試験例２】 細胞増殖抑制アッセイ

【０２２２】

以下の試験はトリプルネガティブ表現型の乳がん株細胞M D A - M B - 436の増殖抑制に対する本発明化合物の活性をin vitroで測定するものである。

【０２２３】

下記のin vitro細胞アッセイはトリプルネガティブ表現型の乳がん細胞の増殖抑制に対する試験化合物の活性を測定するものである。阻害活性は $IC_{50}$ 値で示す。

【0224】

試験方法は次のように纏められる：完全培地として10% FBSとともにDMEM F12（両者ともGibcoより購入）を用いることにより、MDA-MB-436細胞を適当な細胞濃度（例、3000細胞/ml培地）で96穴細胞培養プレートに播種した。37℃、5%二酸化炭素の条件下、細胞を恒温のインキュベーターで培養し、終夜生育した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、FBSを含まない培養液で試験で望む濃度に希釈した。細胞が器壁に付着した後、細胞培養液は一連の濃度（通常7～9濃度）で試験化合物が含まれている新しい培養液と替えた。次いで、細胞プレートは37℃、5%二酸化炭素の条件下で連続72時間培養した。72時間後、細胞増殖の抑制に対する試験化合物の活性をCCCK8（細胞カウントキット-8、No.：CK04, Dojindoより購入）法を用いて測定した。

【0225】

試験化合物の $IC_{50}$ 値は、異なる濃度での試験化合物の阻害率のデータにより計算した。

実施例化合物 No.	$IC_{50}$ (MDA-MB-436) / $\mu M$
1	0.0008
3	0.19
5	0.32
7	0.071
10	0.14
12	0.59
13	0.12
15	0.0009
16	0.099
17	0.061
18	0.61
19	0.049
21	0.78
22	0.65
23	0.002
24	0.072
26	0.003

結論：本発明の好ましい化合物はMDA-MB-436細胞の増殖抑制に関し有意に阻害活性を有する。

## 【 0 2 2 6 】

薬物動態アッセイ

実験例 1：本発明の実施例 7、実施例 13 および実施例 19 の化合物の薬物動態アッセイ

## 【 0 2 2 7 】

## 1. 要約

実施例 7、実施例 13 および実施例 19 の化合物をラットに胃内にまたは静脈注射で投与して薬物の血漿濃度を異なる時間ポイントで LC / MS / MS 法により測定し、試験動物は SD ラットを用いた。本発明化合物の薬物動態学的挙動をラットで調べ評価した。

## 【 0 2 2 8 】

## 2. プロトコール

10

## 【 0 2 2 9 】

## 2. 1 サンプル

実施例 7、実施例 13 および実施例 19 の化合物

## 【 0 2 3 0 】

## 2. 2 試験動物

24 匹の成体 SD ラット、雄と雌半々、を、SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO から購入、証明書 No. : SCXK (Shanghai) 2003-0002.

## 【 0 2 3 1 】

## 2. 3 試験化合物の調製

胃内投与群：試験化合物の正しい量を図り、0.5 mL の DMSO に溶解し、生理食塩水で 10 mL に希釈して、1.5 mg / mL に調整した。

20

静脈注射投与群：試験化合物の正しい量を図り、0.5 % CMC - Na 中に添加して、1.5 mg / mL 懸濁液を調製した。

## 【 0 2 3 2 】

## 2. 4 投与

一夜絶食した後、24 匹の健康な成体 SD ラット、雄と雌半々、に 15.0 mg / kg の投与量で胃内に投与し、投与容量は 10 mL / kg であった。

## 【 0 2 3 3 】

## 2. 5 サンプル収集

胃内投与群：血液サンプル (0.2 mL) を眼窩洞から投与前および投与後 0.25 時間、0.5 時間、1.0 時間、1.5 時間、2.0 時間、3.0 時間、4.0 時間、6.0 時間、7.0 時間、9.0 時間、12.0 時間および 24.0 時間に採取し、ヘパリン処理したチューブに入れて 3500 rpm で 20 分間遠心分離して血漿を分離した。血漿サンプルは -20 で保存した。ラットは投与後 2 時間で餌を与えた。

30

## 【 0 2 3 4 】

静脈注射投与群：血液サンプル (0.2 mL) を眼窩洞から投与前および投与後 2 分、15 分、0.5 時間、1.0 時間、2.0 時間、3.0 時間、4.0 時間、6.0 時間、8.0 時間、12.0 時間および 24.0 時間に採取し、ヘパリン処理したチューブに入れて 3500 rpm で 20 分間遠心分離して血漿を分離した。血漿サンプルは -20 で保存した。ラットは投与後 2 時間で餌を与えた。

40

## 【 0 2 3 5 】

## 3. 操作

投与後の種々の時間ポイントで採取したラットのブランクの血漿 20  $\mu$ l に内部標準液 50  $\mu$ l およびメタノール 140  $\mu$ l を添加し、攪拌機で 3 分かき混ぜた。混合液は 13,500 rpm で 10 分間遠心分離を行った。上澄み液 20  $\mu$ l を LC - MS / MS で分析した。主な薬物動態パラメーターはソフトウェア DASS 2.0 で計算した。

## 【 0 2 3 6 】

## 4. 薬物動態パラメーターの結果

本発明化合物の薬物動態パラメーターを以下に示した：

Number	薬物動態アッセイ (15mg/kg)						
	経口バイオ アベイラビ リティ	血漿濃度	濃度曲線下 面積	半減期	平均滞留 時間	クリアラ ンス	見かけの 分布容積
		Cmax (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT(h)	CL/F (l/h/kg)	Vz/F (l/kg)
実施例 7	12.9%	971±1400					
		経口 胃管栄養	4495±6671	3.87±4.03	12.7±15.4	15.4±12.4	103±134
		静脈内注射	34820±15454	0.94±0.26	1.25±0.53	0.52±0.29	0.64±0.19
実施例 13	16.8%	3073±719					
		経口 胃管栄養	4298±3252	6.01±2.27	1.87±0.53	4.47±3.78	49.9±52.9
		静脈内注射	29414±18543	5.05±1.34	0.89±0.44	0.72±0.45	4.70±2.17
実施例 19		2335±1652					
		経口 胃管栄養	12557±12372	9.79±4.82	3.50±1.46	3.45±3.21	7.97±5.38

結論：本発明化合物はより優れた薬物動態学的データと有意に改善された薬物動態特性を有する。

【0237】

#### 抗腫瘍効果のアッセイ

実験例2 試験は本発明化合物の抗腫瘍効果をマウスで測定するものである。

【0238】

##### 1. 目的

ヒト大腸癌SW620またはヒト乳がん細胞MX-1をヌードマウスに移植した腫瘍についてテモゾロミド(TMZ)と併用して投与した本発明化合物の治療効果を試験動物としてBALB/cヌードマウスを用いて評価した。

【0239】

##### 2. 試験薬

実施例1および実施例19の化合物

【0240】

##### 3. 試験動物

BALB/cヌードマウス、SPF、16-20g、雌、をSINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., COから購入、証明書 No.: SCXK (Shanghai) 2008-0016.

【0241】

##### 4. 実験方法

【0242】

4.1 ヌードマウスを3日間実験環境に馴化させた。

【0243】

4.2 ヌードマウスの右の肋骨に大腸癌細胞SW620を皮下注射で播種した。腫瘍が $339 \pm 132 \text{ mm}^3$ に成長した後、マウスをランダムにチーム分けした(d0)。

【0244】

4.3 投与量と投与計画を下記の表に示した。腫瘍の容積とマウスの体重は週に2~3回測定して記録した。

腫瘍の容積(V)は次の等式で計算した：

$$V = 1/2 \times a \times b^2$$

式中、a, bはそれぞれ長さとし幅を示す。

抗腫瘍率(%) = (C - T) / C (%)

10

20

30

40

50

式中、T、Cは、それぞれ実験終了時における実験グループ（試験化合物）およびブランクのコントロール群の腫瘍容積を示す。

【 0 2 4 5 】

#### 5．投与量、投与計画および結果

化合物	細胞	TMZ 投与量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	時間 (day)	抗腫瘍率 (%)
実施例 1 (経口胃管栄養) + TMZ (経口胃管栄養)	大腸癌	50	1	44	++
実施例 1 9 (経口 胃管栄養) + TMZ (経口胃管栄養)	大腸癌	50	10	52	++
実施例 1 9 (経口 胃管栄養) + TMZ (経口胃管栄養)	乳がん	50	1	8	+++
		50	3	8	+++
		50	10	8	+++

結論：抗腫瘍率データ（％）の範囲は次のものを示す：「＋」：50％～60％；「＋＋」：60％～80％；「＋＋＋」：80％～100％。テモゾロミド（TMZ）と併用して投与した本発明の試験化合物は、大腸癌細胞SW620およびヒト乳がん細胞MX-1について有意な抗腫瘍率を持ち、全て60％以上であった。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
	A 6 1 K 33/24	
	A 6 1 K 31/4164	
	A 6 1 K 31/4745	
	A 6 1 K 31/7068	

(72)発明者 リー、シン

中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・ロードNo .  
2 7 9

(72)発明者 リー、シアンチン

中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・ロードNo .  
2 7 9

(72)発明者 チェン、ヤン

中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・ロードNo .  
2 7 9

(72)発明者 ワン、ビン

中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・ロードNo .  
2 7 9

(72)発明者 ズー、ジョア

中華人民共和国シャanghai 2 0 0 2 4 5 ミンハン・ディストリクト ウェンジン・ロードNo .  
2 7 9

審査官 堀 洋樹

(56)参考文献 特表2010-514785(JP,A)

特表2009-538896(JP,A)

特表2006-519827(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

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