

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-500841

(P2020-500841A)

(43) 公表日 令和2年1月16日 (2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 5 0
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
A61K 45/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 O 1	4 C O 8 4
A61K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 5
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 153 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-522586 (P2019-522586)	(71) 出願人	591143065
(86) (22) 出願日	平成29年10月26日 (2017.10.26)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月24日 (2019.6.24)		デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッ テイリアベエイ, 9
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/077503	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02018/078042		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	平成30年5月3日 (2018.5.3)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	PA201600660		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成28年10月28日 (2016.10.28)	(74) 代理人	100156476
(33) 優先権主張国・地域又は機関	デンマーク (DK)		弁理士 潮 太朗
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イミダゾピラジノンの投与を含む併用療法

(57) 【要約】

本発明は、P D E 1 酵素阻害剤である化合物及び例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はハンチントン病などの神経変性疾患の治療に有用な他の化合物の投与を含む併用療法を提供する。本発明の別な態様は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療のための、前記化合物の組み合わせた使用を対象とする。本発明は、前記 P D E 1 酵素阻害剤を、神経変性疾患の治療に有用な他の化合物と共に含む医薬組成物も提供する。

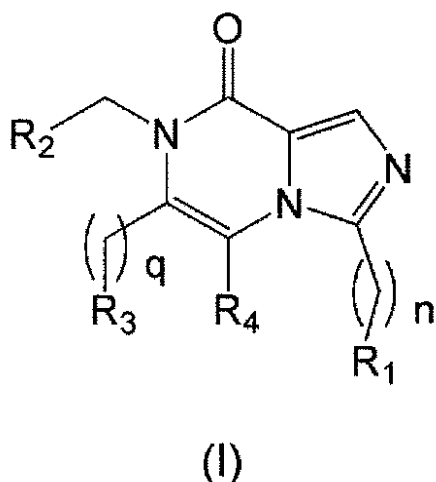
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性疾患及び／又は認知障害の治療における組み合わせた使用のための

1) 式 (I) の化合物

【化 1】



10

(式中、

20

n は、0 又は 1 であり；

q は、0 又は 1 であり；

R 1 は、ベンジル、インダニル、インドリン、及び 5 員ヘテロアリールからなる群から選択され；それは全て、ハロゲン及び C₁～C₃ アルキルからなる群から選択される置換基により置換されていてよく；或いは

R 1 は、4～6 個の炭素原子及び 1～2 個の窒素原子を含む飽和単環式環からなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、及びスルホンアミドからなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R 1 は、4～6 個の炭素原子を含むラクタムからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

30

R 1 は、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどの二環式エーテルからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R 1 は、直鎖又は分岐鎖の C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、又はメトキシからなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R 1 は、フェニル及び 5 員ヘテロアリールから選択される置換基により置換されている直鎖又は分岐鎖の C₁～C₃ アルキルであり、ここで、前記 5 員ヘテロアリールは、1 個以上の C₁～C₃ アルキルにより置換されていてよく；或いは

40

R 1 は、モルホリン、テトラヒドロフラン-3-アミン、ヘキサヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール、及びホモモルホリンからなる群から選択され；それは全て、C₁～C₃ アルキルからなる群から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよく；

R 2 は、水素、直鎖又は分岐鎖の C₁～C₈ アルキル、フェニル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソリル、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；或いは

R 2 は、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ アルコキシ、C₃～C₅ シクロアルコキシ、C₃～C₅ シクロアルキル-メトキシ、C₁～C₃ フルオロアルコキシ、及び -NC(O)CH₃ からなる群から選択される 1 個以上

50

の置換基により置換されたフェニル又はピリジルであり；或いは

R 2 は、1 個以上の C₁ ~ C₃ アルキルにより置換されていてよい 5 員ヘテロアリールであり；

R 3 は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₅ アルキル、C₃ ~ C₅ シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択され；或いは

R 3 は、C₁ ~ C₃ アルキルにより 1 回以上置換されているフェニル；フッ素により、1、2、又は 3 回置換されているメチル；フッ素により 1、2、又は 3 回置換されているエチルからなる群から選択され；

R 4 は水素である）；

並びにその互変異性体及び薬学的に許容できる付加塩；

10

但し、R 2 と R 3 が同時に水素になり得ないことを条件とし；並びに

2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT₆ 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体。

【請求項 2】

R 1 が、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₈ アルキル、飽和単環式 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R 2 が、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₈ アルキル、フェニル、及び飽和単環式 C₃ ~ C₈ シクロアルキルからなる群から選択され；或いは

20

R 2 が、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、及びメトキシからなる群から選択される置換基により置換されているフェニルからなる群から選択され；

R 3 が、水素、C₁ ~ C₃ アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R 4 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記式 (I) の化合物が下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

7- (3-フルオロベンジル) - 3-プロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

6-ベンジル-7- (3-フルオロベンジル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

30

6-ベンジル-7- (シクロヘキシルメチル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (シクロヘキシルメチル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

3-シクロプロピル-7- (3-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (シクロペンチルメチル) - 3-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

40

7- (シクロヘキシルメチル) - 3-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (3-フルオロベンジル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (シクロペンチルメチル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (シクロヘキシルメチル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン；

7- (シクロヘプチルメチル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミ

50

ダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(シクロヘプチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

6-ブromo-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-ベンジル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(2-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

6-メチル-7-(2-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

6-メチル-7-(4-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

6-メチル-7-(3-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

4-(7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(S)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(S)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(S)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

10

20

30

40

50

3- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - 7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((1R, 2S) - 2-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((1R, 2R) - 2-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((1S, 2S) - 2-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((1S, 2R) - 2-メチルシクロプロピル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((2S, 3R) - 2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((2S, 3S) - 2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((2R, 3R) - 2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 6-メチル-3- ((2R, 3S) - 2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 3- ((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) - 6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 3- ((1R, 2R) - 2-フルオロシクロプロピル) - 6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 3- ((1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) - 6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (3-フルオロベンジル) - 3- ((1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロピル) - 6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (4-シクロプロポキシベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (4- (ジフルオロメトキシ) ベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 7- (4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (4- (シクロプロピルメトキシ) ベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7-ベンジル-6-エチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

6-エチル-7- (4-メトキシベンジル) - 3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

3- ((6-メチル-8-オキソ-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) - イル) メチル) ベンゾニトリル;

4- ((6-メチル-8-オキソ-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) - イル) メチル) ベンゾニトリル;

N- (4- ((6-メチル-8-オキソ-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) - イル) メチル) フェニル) アセトアミド;

7- (4-クロロ-3-メトキシベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (2-エチルベンジル) - 6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) - オン;

7- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサール-5-イルメチル) - 6-メチル-3- (

10

20

30

40

50

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-アミノベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-エチル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2S, 3R)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2S, 3S)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2R, 3R)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2R, 3S)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6, 7-ジメチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-エチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-7-プロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-イソプロピル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-イソペンチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(シクロペンチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

2-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;

7-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-(4-メト

10

20

30

40

50

キシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - イソプロピル - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

6 - メチル - 7 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

6 - メチル - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 7 - (チオフェン - 3 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

6 - メチル - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 7 - (チアゾール - 4 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル) - 6 - メチル - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

6 - メチル - 7 - ((5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

6 - メチル - 7 - ((3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (2, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - メチル - 3 - プロピルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (7 - オキソアゼパン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (5 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) エチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 8 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - スルホンアミド ;

6 - (シクロペンチルメチル) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

3 - (モルホリノ) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

(R) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (3 - メチルモルホリノ) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

(S) - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (3 - メチルモルホリノ) イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (7H) - オン ;

7 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 3 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル

10

20

30

40

50

) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

3-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-((3aS, 6aS)-ヘキサヒドロ-4H-フロ [3, 2-b] ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-((3aR, 6aR)-ヘキサヒドロ-4H-フロ [3, 2-b] ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

10

(S)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

前記神経変性疾患及び／又は認知障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病を含む群から選択される、請求項1～3のいずれか一項による化合物。

【請求項5】

前記神経変性疾患及び／又は認知障害がアルツハイマー病である、請求項4に記載の化合物。

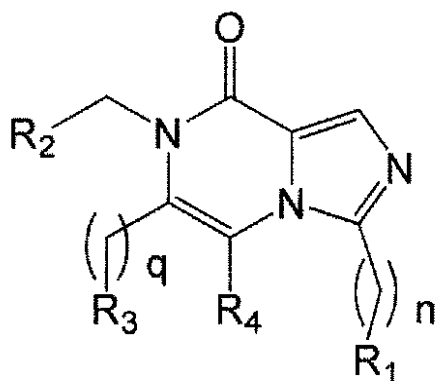
20

【請求項6】

下記を含む医薬組成物

1) 式(I)の化合物

【化2】



30

(I)

(式中

nは、0又は1であり ;

qは、0又は1であり ;

40

R1は、ベンジル、インダニル、インドリン、及び5員ヘテロアリアルからなる群から選択され ; それは全て、ハロゲン及びC₁～C₃アルキルからなる群から選択される置換基により置換されていてよく ; 或いは

R1は、4～6個の炭素原子及び1～2個の窒素原子を含む飽和単環式環からなる群から選択され ; それは全て、メチル、フッ素、及びスルホンアミドからなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく ; 或いは

R1は、4～6個の炭素原子を含むラクタムからなる群から選択され ; それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく ; 或いは

R1は、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンなどの二環式エーテルからなる群

50

から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R 1は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、又はメトキシからなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R 1は、フェニル及び5員ヘテロアリールから選択される置換基により置換されている直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキルであり、ここで、前記5員ヘテロアリールは、1個以上のC₁～C₃アルキルにより置換されていてよく；或いは

R 1は、モルホリン、テトラヒドロフラン-3-アミン、ヘキサヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール、及びホモモルホリンからなる群から選択され；それは全て、C₁～C₃アルキルからなる群から選択される1個以上の置換基により置換されていてよく；

R 2は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、フェニル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソリル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；或いは

R 2は、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₃～C₅シクロアルコキシ、C₃～C₅シクロアルキル-メトキシ、C₁～C₃フルオロアルコキシ、及び-NC(O)CH₃からなる群から選択される1個以上の置換基により置換されているフェニル又はピリジルであり；或いは

R 2は、1個以上のC₁～C₃アルキルにより置換されていてよい5員ヘテロアリールであり；

R 3は、水素、ハロゲン、C₁～C₅アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択され；或いは

R 3は、C₁～C₃アルキルにより1回以上置換されているフェニル；フッ素により、1、2、又は3回置換されているメチル；フッ素により、1、2、又は3回置換されているエチルからなる群から選択され；

R 4は水素である）；

並びにその互変異性体及び薬学的に許容できる付加塩；

但し、R 2とR 3が同時に水素にはなり得ないことを条件とし；並びに

2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動Aβペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT₆受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pglu Aベータモノクローナル抗体；並びに

1種以上の薬学的に許容できる担体、希釈剤、及び賦形剤。

【請求項7】

R 1が、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R 2が、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、フェニル、及び飽和単環式C₃～C₈シクロアルキルからなる群から選択され；或いは

R 2が、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、及びメトキシからなる群から選択される置換基により置換されているフェニルからなる群から選択され；

R 3が、水素、C₁～C₃アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R 4が水素である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

式(I)の化合物が下記からなる群から選択される、請求項6に記載の医薬組成物：

7-(3-フルオロベンジル)-3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン；

6-ベンジル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン；

6-ベンジル-7-(シクロヘキシルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

3-シクロプロピル-7-(3-フルオロベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロペンチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロヘキシルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロペンチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロヘキシルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロヘプチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(シクロヘプチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(4-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

6-ブromo-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-ベンジル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(3-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(2-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

6-メチル-7-(2-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

6-メチル-7-(4-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(4-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

6-メチル-7-(3-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;

4-(7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニ

10

20

30

40

50

トリル；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（R）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（S）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（R）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（S）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（R）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

（S）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（1-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

3-（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（1R, 2S）-2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（1R, 2R）-2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（1S, 2S）-2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（1S, 2R）-2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（2S, 3R）-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（2S, 3S）-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（2R, 3R）-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（（2R, 3S）-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（（1R, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（（1S, 2S）-2-フルオロシクロプロピル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（3-フルオロベンジル）-3-（（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）-6-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（4-シクロプロポキシベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

7-（4-（ジフルオロメトキシ）ベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン；

6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-7-（4-（トリフル

10

20

30

40

50

- オロメトキシ)ベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-ベンジル-6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 6-エチル-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 3-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
 4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
 N-(4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)アセトアミド;
 7-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(2-エチルベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-アミノベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 6-エチル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2S, 3R)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2S, 3S)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2R, 3R)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((2R, 3S)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 6, 7-ジメチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-エチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 6-メチル-7-プロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-イソプロピル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン;
 7-イソペンチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミ

ダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(シクロペンチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

2-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メチル) ベンゾニトリル;

7-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-イソプロピル-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-7-((2-メチルチアゾール-4-イル) メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イルメチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チアゾール-4-イルメチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-7-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

6-メチル-7-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル) メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

3-(2-フルオロプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)

10

20

30

40

50

イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル) エチル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7, 8-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-スルホンアミド ;

6-(シクロペンチルメチル)-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

3-(モルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルモルホリノ) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルモルホリノ) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

3-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-((3aS, 6aS)-ヘキサヒドロ-4H-フロ [3, 2-b] ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

7-(3-フルオロベンジル)-3-((3aR, 6aR)-ヘキサヒドロ-4H-フロ [3, 2-b] ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(R)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

(S)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン ;

又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

式 (I) の化合物及び請求項 1 の項目 2) で列記された化合物のいずれかを治療上有効な量で含む、請求項 6～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に使用するための請求項 6～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記神経変性疾患及び／又は認知障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記神経変性疾患及び／又は認知障害がアルツハイマー病である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PDE1 酵素阻害剤である化合物及び例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はハンチントン病などの神経変性疾患の治療に有用な他の化合物の投与を含む

10

20

30

40

50

併用療法を提供する。本発明の別な態様は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療のための前記化合物の組み合わせた使用を対象とする。本発明は、前記PDE1酵素阻害剤を、神経変性疾患の治療に有用な他の化合物と共に含む医薬組成物も提供する。

【背景技術】

【0002】

本出願を通して、種々の刊行物が全体として参照されている。これらの刊行物の開示は、参照により本出願に組み込まれて、本発明が属する分野の技術水準をより完全に説明する。

【0003】

二次メッセンジャー環状ヌクレオチド(cN)である環状アデノシンーリン酸(cAMP)及び環状グアノシンーリン酸(cGMP)は、cN依存性プロテインキナーゼ(PKA及びPKG)、EPAC(cAMPにより活性化される交換タンパク質)、リントキナーホスファターゼ、及び／又はcN感受性カチオンチャネルを制御することにより、細胞内シグナル伝達カスケードにおいて主要な役割を果たしている。ニューロンにおいて、これは、cAMP依存性及びcGMP依存性キナーゼの活性化と、それに続く、シナプス伝達の急性調節並びに神経細胞の分化及び生存に關与するタンパク質のリン酸化を含む。cAMP及びcGMPの細胞内濃度は、シクラーゼによる生合成の速度及びホスホジエステラーゼ(PDE、EC3.1.4.17)による分解の速度により、厳密に調節されている。PDEは、3'-エステル結合を触媒的に加水分解し、不活性な5'-リン酸を形成することにより、cAMP/cGMPを不活性化させる二元金属ヒドロラーゼである。PDEは、細胞中で環状ヌクレオチドcAMP及びcGMPを分解する唯一の手段を与えるので、PDEは、環状ヌクレオチドシグナル伝達において重要な役割を果たす。PDEの触媒活性により、全細胞で様々なcN濃度にわたってcNが分解され、その様々な調節機構により、無数のシグナル伝達経路との統合及びクロストークが生じる。特定のPDEは、それがcN濃度を制御し、種々のcNシグナルソームのための微小環境を形づくる、細胞内の個別の区画を標的にする(Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91:651-690)。

【0004】

基質特異性に基づく、PDEファミリーは、3つの群：1) PDE4、PDE7、及びPDE8を含む、cAMPに特異的なPDE、2) cGMP選択的酵素であるPDE5及びPDE9、並びに3) 二重基質PDEであるPDE1、PDE2、PDE3、並びにPDE10及びPDE11に分類できる。

【0005】

以前に命名されたカルモジュリン刺激PDE(CaM-PDE)であるPDE1は、4つのCa²⁺と複合体化するカルモジュリン(CaM、16kDaのCa²⁺結合タンパク質)によりCa²⁺依存的に調節される点で独特である(概説には、Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91:651-690)。そのため、PDE1は、環状ヌクレオチドと細胞内Ca²⁺との間の興味深い制御的なリンクである。PDE1ファミリーは、3つの遺伝子：PDE1A(ヒト染色体2q32にマッピングされる)、PDE1B(ヒト染色体位置、hcl:12q13)、及びPDE1C(hcl:7p14.3)によりコードされている。それらは、選択的プロモーターを有し、調節特性、基質親和性、比活性、CaMの活性化定数、組織分布、及び分子量が異なる多数のタンパク質を選択的スプライシングにより生じさせる。10を超えるヒトアイソフォームが同定されている。それらの分子量は、モノマーあたり58~86kDaである。2つのCa²⁺/CaM結合ドメイン及び2つのリン酸化部位を含むN末端調節ドメインは、それらの対応するタンパク質を識別し、それらの生化学的機能を調節する。PDE1は二重基質PDEであり、PDE1CサブタイプはcAMPとcGMPに対して等しい活性を有するが(Km 1~3 μM)、サブタイプPDE1A及びPDE1Bでは、cGMPに対

する活性が高い（c G M Pに対するK m 1 ～ 3 μ M及びc A M Pに対するK m 1 0 ～ 3 0 μ M）。

【0006】

P D E 1サブタイプは、脳に高濃度で存在し、特に、線条体（P D E 1 B）、海馬（P D E 1 A）、及び皮質（P D E 1 A）に局在化しており、この局在化は種を超えて保存されている（Amy Bernard et al. Neuron 2012, 73, 1083-1099）。皮質において、P D E 1 Aは、主に皮質深層5及び6（出力層）に存在し、皮質深層に対する特異的マーカーとして使用される。P D E 1阻害剤は、二次メッセンジャーc Nの濃度を上昇させ、神経細胞の興奮性の増大をもたらす。

【0007】

したがって、P D E 1は、好ましくは神経系における細胞内シグナル伝達経路の制御のための治療標的であり、P D E 1阻害剤は、二次メッセンジャーc A M P／c G M Pのレベルを上昇させて、神経突起の調節並びに神経可塑性関連遺伝子、神経栄養因子、及び神経保護分子の発現をもたらす得る。これらの神経可塑性増大特性とシナプス伝達の調節により、P D E 1阻害剤は、多くの神経病態及び精神病態における治療剤の優れた候補となる。動物モデルにおけるP D E 1阻害剤の評価（概説には、例えば、Blokland et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354; 及びMedina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(Feb), 21を参照されたい）は、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病のような神経疾患並びに、例えば、注意欠陥多動性障害（A D H D）、レストレスレッグ症候群、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害（C I A S）のような精神疾患におけるP D E 1阻害剤の治療用途の可能性を示唆した。

【0008】

国際公開第2013/053690A1号パンフレットは、P D E 9酵素の阻害剤であるイミダゾピラジノンを開示している。

【0009】

国際公開第2016/055618号パンフレット及び国際公開第2016/147659号パンフレットは、P D E 1阻害剤としてのトリアゾピラジノン及びイミダゾトリアジノンを開示している。

【0010】

P D E 1阻害剤は、全患者に効能があるわけでない、神経変性疾患及び／又は精神疾患の現在市販されている治療の代替物を提供できる。さらに、そのようなP D E 1阻害剤を、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に有用な別の治療パラダイムと組み合わせることが有益になり得る。そのような疾患の治療の新たな方法が必要とされている。

【0011】

P D E 1酵素は中枢神経系（C N S）に発現されており、そのため、この遺伝子ファミリーは、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療の新たな標的の魅力的な源となる。

【0012】

本発明の発明者らは、P D E 1阻害剤であり、したがって神経変性疾患及び／又は認知障害を治療するのに有用である化合物を提供した。前記の新たなP D E 1阻害剤と、神経変性疾患の治療に有用である他の化合物の組み合わせは、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、又はハンチントン病などの神経変性疾患及び／又は認知障害を有する患者の治療の改善をもたらす得る。

【0013】

好ましくは、前記P D E 1阻害剤は、P D E 9阻害に関連する潜在的に望まれない作用を防ぐために、P D E 9阻害剤としてよりもP D E 1阻害剤として少なくとも10倍強力である。

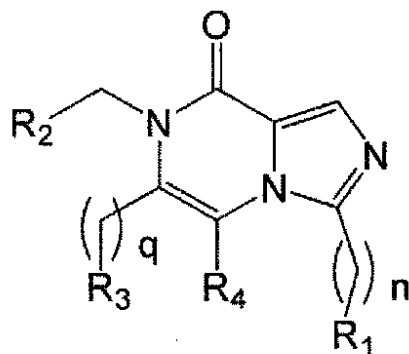
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

したがって、本発明は、式（I）の化合物

【化1】



(I)

10

並びにその互変異性体及び薬学的に許容できる付加塩に関する

（式中、

nは、0又は1であり；

qは、0又は1であり；

R1は、ベンジル、インダニル、インドリン、及び5員ヘテロアリールからなる群から選択され；それは全て、ハロゲン及びC₁～C₃アルキルからなる群から選択される置換基により置換されていてよく；或いは

R1は、4～6個の炭素原子及び1～2個の窒素原子を含む飽和単環式環からなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、及びスルホンアミドからなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R1は、4～6個の炭素原子を含むラクタムからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R1は、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどの二環式エーテルからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R1は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、又はメトキシからなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されていてよく；或いは

R1は、フェニル及び5員ヘテロアリールから選択される置換基により置換されている直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキルであり、ここで、前記5員ヘテロアリールは、1個以上のC₁～C₃アルキルにより置換されていてよく；或いは

R1は、モルホリン、テトラヒドロフラン-3-アミン、ヘキサヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール、及びホモモルホリンからなる群から選択され；それは全て、C₁～C₃アルキルからなる群から選択される1個以上の置換基により置換されていてよく；

R2は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₈アルキル、フェニル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソリル、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；或いは

R2は、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₃～C₅シクロアルコキシ、C₃～C₅シクロアルキル-メトキシ、C₁～C₃フルオロアルコキシ、及び-NC(O)CH₃からなる群から選択される1個以上の置換基により置換されたフェニル又はピリジルであり；或いは

R2は、C₁～C₃アルキルにより1回以上置換されていてよい5員ヘテロアリールであ

20

30

40

50

り；

R 3 は、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択され；或いは

R 3 は、C₁～C₃ アルキルにより 1 回以上置換されたフェニル；フッ素により、1、2、又は 3 回置換されたメチル；フッ素により、1、2、又は 3 回置換されたエチルからなる群から選択され；

R 4 は水素であり；

但し、R 2 と R 3 が同時に水素になり得ないことを条件とし；

2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体；

ここで、1) 及び 2) は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療における組み合わせた使用のためのものである。

【0015】

化合物 (I) への言及は、化合物 (I) の遊離塩基、化合物 (I) の酸付加塩などの化合物 (I) の薬学的に許容できる塩、化合物 (I) のラセミ混合物、又は化合物 (I) の対応するエナンチオマー及び／若しくは光学異性体、並びに化合物 (I) の多形体形態及び非晶質形態、並びに化合物 (I) の互変異性形態を含む。さらに、本発明の化合物は、溶媒和されていない形態でも、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒により溶媒和された形態でも存在し得る。一般に、本発明の目的には、溶媒和された形態は、溶媒和されていない形態と等しいと考えられる。

【0016】

一実施形態において、本発明は、

1) 式 (I) による化合物；及び

2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体；及び

1 種以上の薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0017】

一実施形態において、本発明は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療の方法であって、

1) 治療上有効な量の式 (I) による化合物；及び

2) 治療上有効な量の：

能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体の、それを必要とする患者への投与を含む方法に関する。

【0018】

一実施形態において、本発明は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に使用するための医薬品の製造における式 (I) の化合物の使用に関するが、ここで、前記医薬品は、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体と組み合わせて使用するためのものである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

10

20

30

40

50

以下の表記が適用される：本発明の実施形態は E_i と特定されるが、 i は実施形態の数を示す整数である。先に列記された実施形態 E_i の具体的な実施形態を詳細に記す実施形態 $E_{i'}$ は $E_{i'}$ (E_i) として特定され、例えば、 E_2 (E_1) は、実施形態 E_1 の一実施形態 E_2 を意味する。

【0020】

実施形態が2つの実施形態の組み合わせである場合、表記は同様に $E_{i''}$ (E_i 及び $E_{i'}$) であり、例えば、 E_3 (E_1 及び E_2) は、「実施形態 E_2 及び E_1 のいずれかに記載の一実施形態 E_3 」を意味する。

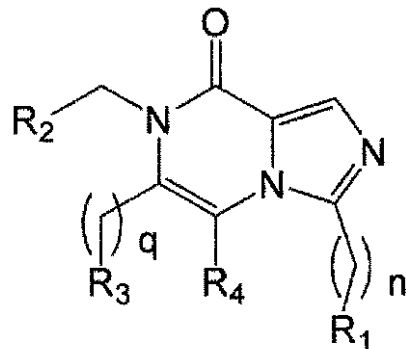
【0021】

実施形態が3つ以上の実施形態の組み合わせである場合、表記は同様に $E_{i'''} (E_i, E_{i'}, \text{及び} E_{i''})$ 又は $(E_i \sim E_{i''})$ であり、例えば、 E_4 ($E_1, E_2, \text{及び} E_3$) 又は $E_4 (E_1 \sim E_3)$ は、「実施形態 $E_1, E_2, \text{及び} E_3$ のいずれかに記載の一実施形態 E_4 」を意味する。

【0022】

第1の実施形態 E_1 において、本発明は、式 (I) の化合物

【化2】



(I)

並びにその互変異性体及び薬学的に許容できる付加塩に関する

(式中、

n は、0 又は 1 であり；

q は、0 又は 1 であり；

R_1 は、ベンジル、インダニル、インドリン、及び 5 員ヘテロアリールからなる群から選択され；それは全て、ハロゲン及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される置換基により置換されていてよく；或いは

R_1 は、4～6 個の炭素原子及び 1～2 個の窒素原子を含む飽和単環式環からなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、及びスルホンアミドからなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R_1 は、4～6 個の炭素原子を含むラクタムからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R_1 は、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンなどの二環式エーテルからなる群から選択され；それは全て、メチル及びフッ素からなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R_1 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_8$ アルキル、飽和単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；それは全て、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ、又はメトキシからなる群から選択される 1 個以上の置換基により 1 回以上置換されていてよく；或いは

R_1 は、フェニル及び 5 員ヘテロアリールから選択される置換基により置換された直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、前記 5 員ヘテロアリールは、1 個以上の $C_1 \sim C$

₃ アルキルにより置換されていてよく；或いは

R₁ は、モルホリン、テトラヒドロフラン-3-アミン、ヘキサヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール、及びホモモルホリンからなる群から選択され；それは全て、C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択される1個以上の置換基により置換されていてよく；

R₂ は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁ ~ C₈ アルキル、フェニル、飽和単環式C₃ ~ C₈ シクロアルキル、オキセタニル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソリル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；或いは

R₂ は、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₃ ~ C₅ シクロアルコキシ、C₃ ~ C₅ シクロアルキル-メトキシ、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシ、及び-NC(O)CH₃ からなる群から選択される1個以上の置換基により置換されたフェニル又はピリジルであり；或いは

R₂ は、1個以上のC₁ ~ C₃ アルキルにより置換されていてよい5員ヘテロアリアルであり；

R₃ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₅ アルキル、C₃ ~ C₅ シクロアルキル、及びフェニルからなる群から選択され；或いは

R₃ は、C₁ ~ C₃ アルキルにより1回以上置換されたフェニル；フッ素により、1、2、又は3回置換されたメチル；フッ素により、1、2、又は3回置換されたエチルからなる群から選択され；

R₄ は水素であり；

但し、R₂ と R₃ が同時に水素になり得ないことを条件とし；

2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動Aβペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT₆受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体；

ここで、1) 及び2) は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療における組み合わせた使用のためのものである。

【0023】

E₂ (E₁) 前記神経変性疾患及び／又は認知障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される。

【0024】

E₃ (E₁ 及び E₂)

n は、0 又は 1 であり；

q は、0 又は 1 であり；

R₁ は、直鎖又は分岐鎖のC₁ ~ C₈ アルキル、飽和単環式C₃ ~ C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R₂ は、直鎖又は分岐鎖のC₁ ~ C₈ アルキル、フェニル、及び飽和単環式C₃ ~ C₈ シクロアルキルからなる群から選択され；或いは

R₂ は、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、及びメトキシからなる群から選択される1個以上の置換基により1回以上置換されたフェニルからなる群から選択され；

R₃ は、水素、C₁ ~ C₃ アルキル、及びハロゲンからなる群から選択され；

R₄ は水素である。

【0025】

E₄ (E₁ ~ E₃) R₁ はテトラヒドロピラニルである。

【0026】

E₅ (E₁ ~ E₃) R₁ は、C₁ ~ C₃ アルキル又はC₃ ~ C₅ シクロアルキルである。

。

【0027】

E₆ (E₁ 及び E₅) R₁ は、プロピル又はシクロプロピルである。

【0028】

E 7 (E 1 ~ E 6) R 2 はフェニルである。

【0029】

E 8 (E 1 ~ E 6) R 2 は、1 個以上の置換基が、フッ素、塩素、メチル、及びメトキシからなる群から選択される置換されたフェニルである。

【0030】

E 9 (E 1 ~ E 6) R 2 は、飽和単環式 C₃ ~ C₈ シクロアルキルである。

【0031】

E 10 (E 1 及び E 9) R 2 は、飽和単環式 C₅ ~ C₇ シクロアルキルである。

【0032】

E 11 (E 1 ~ E 6) R 2 は C₁ ~ C₃ アルキルである。

10

【0033】

E 12 (E 1 及び E 11) R 2 は、メチル、エチル、又はイソプロピルである。

【0034】

E 13 (E 1 ~ E 12) R 3 は臭素である。

【0035】

E 14 (E 1 ~ E 12) R 3 はメチルである。

【0036】

E 15 (E 1 ~ E 2) R 3 は、水素及びメチルから選択され；且つ
R 2 は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₈ アルキル、フェニル、飽和単環式 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；或いは

20

R 2 は、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシ、及び -NC(O)CH₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基により置換されたフェニル又はピリジルであり；或いは

R 2 は、C₁ ~ C₃ アルキルにより置換されていてよい 5 員ヘテロアリアルである。

【0037】

E 16 (E 1 ~ E 15) n は 0 である。

【0038】

E 17 (E 1 ~ E 15) n は 1 である。

【0039】

E 18 (E 1 ~ E 16) q は 0 である。

30

【0040】

E 19 (E 1 ~ E 16) q は 1 である。

【0041】

E 20 (E 1)、式 (I) の化合物は、遊離塩基、その 1 個以上の互変異性体、又はその薬学的に許容できる塩の形態の、表 1 に列記された化合物の中で選択される。

【0042】

E 21 (E 1 ~ E 20) 式 (I) の化合物は、5 マイクロモラー以下など、4 マイクロモラー以下など、3 マイクロモラー以下など、2 マイクロモラー以下など、1 マイクロモラー以下など、500 nM 以下など、400 nM 以下など、300 nM 以下など、200 nM 以下など、100 nM 以下など 10 マイクロモラー以下の、PDE1 阻害アッセイの項に記載の通り決定される PDE1 A、PDE1 B、又は PDE1 C IC₅₀ 値を有する。

40

【0043】

E 22 (E 1) 式 (I) の化合物は、表 1 に列記された化合物及びその薬学的に許容できる塩から選択される。

【0044】

E 23 (E 1 ~ E 22) 式 (I) の化合物は、PDE9 阻害剤より少なくとも 50 倍強力な PDE1 阻害剤又はさらに PDE9 阻害剤より少なくとも 100 倍強力な PDE1 阻害剤など、PDE9 阻害剤より少なくとも 10 倍強力な PDE1 阻害剤である。

50

【0045】

E 2 4 下記を含む医薬組成物

- 1) 実施形態 (E 1) ~ (E 2 3) のいずれかに記載の式 (I) の化合物 ; 及び
 - 2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N 3-p Glu A ベータモノクローナル抗体 ; 及び
- 1 種以上の薬学的に許容できる担体、希釈剤、及び賦形剤。

【0046】

E 2 5 (E 2 4) 医薬組成物は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療のためのものである。

10

【0047】

E 2 6 神経変性疾患及び／又は認知障害を患っている対象の治療の方法であって、前記対象に

- 1) 治療上有効な量の実施形態 (E 1) ~ (E 2 3) のいずれかに記載の式 (I) の化合物 ; 及び
 - 2) 治療上有効な量の :
- 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N 3-p Glu A ベータモノクローナル抗体
- を投与することを含む方法。

20

【0048】

E 2 7 下記を含む、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に使用するための組み合わせ

- 1) 実施形態 (E 1) ~ (E 2 3) のいずれかに記載の式 (I) の化合物 ; と
- 2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N 3-p Glu A ベータモノクローナル抗体。

30

【0049】

E 2 8 神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に使用するための医薬品の製造における、

- 1) 実施形態 (E 1) ~ (E 2 3) のいずれかに記載の式 (I) の化合物 ; 及び
 - 2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N 3-p Glu A ベータモノクローナル抗体 ;
- の使用。

40

【0050】

E 2 9 神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に使用するための医薬品の製造における、式 (I) の化合物の使用 ; ここで、前記医薬品は、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N 3-p Glu A ベータモノクローナル抗体と組み合わせて使用するためのものである。

【0051】

E 3 0 下記を含むキット

- 1) 実施形態 (E 1) ~ (E 2 3) のいずれかに記載の式 (I) の化合物 ; 及び
- 2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫

50

療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT₆受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体。

【0052】

E31 (E30) キットは、式(I)の化合物及びE1で項目2)に列記された化合物を治療上有効な量で含む。

【0053】

E32 (E30及びE31) キットは、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療のためのものである。

【0054】

E33 (E25～E29及びE32) 前記神経変性疾患及び／又は認知障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される。

【0055】

E34 (E2及びE33) 前記神経変性疾患及び／又は認知障害はアルツハイマー病である。

【0056】

定義

PDE1酵素

PDE1アイソザイムファミリーは、多くのスプライスバリエントPDE1アイソフォームを含む。それは、3つのサブタイプ、PDE1A、PDE1B、及びPDE1Cを有し、それらはさらに種々のアイソフォームに分かれる。本発明の文脈では、PDE1とPDE1酵素は同義であり、特記されない限り、PDE1A、PDE1B、及びPDE1C酵素、並びにそれらのアイソフォームを指す。

【0057】

置換基

本発明の文脈で使用される通り、用語ハロ及びハロゲンは互換的に使用され、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0058】

所与の範囲は、互換的に－(ダッシュ)又はからにより示すことができ、例えば、用語C₁～C₃アルキルはC₁からC₃アルキルに等しい。

【0059】

用語C₁～C₃アルキル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₅アルキル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₇アルキル、及びC₁～C₈アルキルは、両端を含めて1から8個までの炭素原子を有する直鎖(すなわち非分岐鎖)又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。そのような基の例には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、及びn-オクチルがあるが、これらに限定されない。

【0060】

用語飽和単環式C₃～C₈シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを指す。用語C₃～C₅シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルを指す。

【0061】

用語C₁～C₃アルコキシは、Rが上記で定義されたC₁～C₃アルキルを示す式ORの部分指す。用語C₃～C₅シクロアルコキシは、Rが上記で定義されたC₃～C₅シクロアルキルを示す式ORの部分指す。用語C₃～C₅シクロアルキル-メトキシは、Rが上記で定義されたC₃～C₅シクロアルキルを示す式OCH₂Rの部分指す。C₁～C₃フルオロアルコキシは、1個以上のフッ素により置換されたC₁～C₃アルコキシを指す。

【0062】

5員ヘテロアリアルは、窒素、硫黄、及び酸素から選択される少なくとも1個の原子を

10

20

30

40

50

含む5員芳香環と定義される。例には、チアゾール、チオフェン、及びイソオキサゾールがあるが、これらに限定されない。

【0063】

用語4～6個の炭素原子を含むラクタムは、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、又はアゼパン-2-オンを指す。

【0064】

異性体形態

式(I)の化合物が1個以上のキラル中心を含む場合、化合物のいずれかへの言及は、特記されない限り、エナンチオマー的に又はジアステレオマー的に純粋な化合物並びにエナンチオマー又はジアステレオマーのあらゆる比率での混合物を網羅する。

【0065】

上述の事は、式(I)の化合物が3個以上のキラル中心を含む場合にもあてはまる。

【0066】

PDE1阻害剤及びPDE9阻害剤

本発明の文脈では、式(I)の化合物は、3種のPDE1アイソフォームの1種以上のIC₅₀レベルに達するのに要する量が、10マイクロモラー以下、好ましくは、8マイクロモラー以下など、7マイクロモラー以下など、6マイクロモラー以下など、5マイクロモラー以下など、4マイクロモラー以下など、3マイクロモラー以下など9マイクロモラー未満、より好ましくは、1マイクロモラー以下など2マイクロモラー以下、特に500nM以下である場合、PDE1阻害剤であると考えられる。好ましい実施形態において、PDE1BのIC₅₀レベルに達するのに要するPDE1阻害剤の要求される量は、300nM以下、200nM以下、100nM以下など400nM以下、又はさらには50nM以下などの80nM以下、例えば25nM以下である。

【0067】

好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、PDE9阻害剤よりもPDE1阻害剤として少なくとも10倍強力であり、すなわち、3種のPDE1アイソフォームの1種以上のIC₅₀レベルに達するのに要する量は、PDE9酵素のIC₅₀レベルに達するのに要する同じ化合物の量の少なくとも10分の1である。

【0068】

薬学的に許容できる塩

本発明の組み合わせは、式(I)の化合物の塩、典型的には、薬学的に許容できる塩も含む。そのような塩には、薬学的に許容できる酸付加塩がある。酸付加塩は、無機酸並びに有機酸の塩を含む。

【0069】

好適な無機酸の代表例には、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸などがある。好適な有機酸の代表例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、テオフィリン酢酸、並びに8-ハロテオフィリン、例えば8-ブロモテオフィリンなどがある。薬学的に許容できる無機酸又は有機酸付加塩のさらなる例には、参照によりその内容が本明細書に組み込まれるBerge, S. M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に列記される薬学的に許容できる塩がある。

【0070】

さらに、式(I)の化合物は、溶媒和されていない形態でも、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒により溶媒和された形態でも存在し得る。一般に、本発明の目的に

は、溶媒和された形態は、溶媒和されていない形態と等しいと考えられる。

【0071】

治療上有効な量

本文脈において、用語化合物の治療上有効な量は、前記化合物の投与を含む治療介入において所与の疾病の臨床症状及びその合併症を治癒する、緩和する、又は部分的に抑えるのに十分な量を意味する。これを達成するのに十分な量が、「治療上有効な量」と定義される。各目的に対する有効量は、疾病又は創傷の重症度、並びに対象の体重及び全般的な状態によるだろう。適切な用量の決定は、値のマトリックスを構築し、マトリックス中の異なる点を試験することにより、定型的な実験を利用して達成可能であるが、それは全て熟練した医師の通常の技量内であることが理解されるだろう。

10

【0072】

本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。そのような場合、「有効量」は、前記化合物が組み合わせて与えられる場合、意図される薬理作用を起こすのに充分である個別の各化合物の量を示す。別の化合物と組み合わせて投与される場合の化合物の治療上有効な量は、いくつかの場合、前記化合物がそれだけで投与される場合の前記化合物の治療上有効な量より低いことがある。

【0073】

治療及び治療すること

本文脈において、用語「治療」及び「治療すること」は、疾患又は障害などの病態と戦う目的の患者の管理及び介護を意味する。用語は、活性化合物の投与により、症状若しくは合併症を緩和すること、疾患、障害、若しくは病態の進行を遅延させること、症状及び合併症を緩和若しくは軽減すること、且つ／又は疾患、障害、若しくは病態を治癒若しくは無くすることなど、患者が患っている所与の病態のための全領域の治療を含むものとする。

20

【0074】

一実施形態において、「治療」及び「治療すること」は、病態の予防にも関するが、ここで、予防は、疾患、病態、又は障害と戦う目的の患者の管理及び介護と理解されるものとし、活性化合物の投与により、症状又は合併症の発症を予防することを含む。それでもなお、予防的 (prophylactic) (予防的 (preventive)) 処置と治療的処置は、本発明の2つの別々な態様である。

30

【0075】

治療すべき患者は、好ましくは哺乳動物、とりわけヒトである。

【0076】

医薬組成物

本発明は、1) 本明細書の実験の項に開示される具体的な化合物の1つなどの式 (I) の化合物；及び2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT6受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体；及び薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含む医薬組成物をさらに提供する。

40

【0077】

本発明は、1) 本明細書の実験の項に開示される具体的な化合物の1つなどの式 (I) の化合物、及び薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含む医薬組成物；並びに2) 能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT6受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体、及び薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含む医薬組成物を提供し；ここで、前記医薬組成物は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療における組み合わせた使用のためのものである。

【0078】

50

式（I）の化合物及び／又は項目2）で列記された化合物；及び／又はそれらの組み合わせは、薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤とさらに組み合わせ、単回投与又は反復投与で投与できる。本発明による医薬組成物は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤並びに任意の他の公知の補助剤及び賦形剤と共に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005に開示されているものなど従来の技法に従って製剤できる。

【0079】

医薬組成物は、経口、直腸、鼻腔内、肺、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮及び非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）経路などの任意の好適な経路による投与のために明確に製剤され得る。経路が、治療すべき対象の全般的な状態及び年齢、治療すべき病態の性質、並びに有効成分によることが認識されるだろう。

【0080】

経口投与用の医薬組成物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠剤、丸剤、ロゼンジ剤、散剤、及び顆粒剤などの固体剤形がある。適切な場合、組成物は、腸溶性コーティングなどのコーティングと共に調製されることがあり、それらは、当技術分野に周知である方法に従って持続放出又は長期放出などの有効成分の制御放出を与えるように製剤されることがある。経口投与用の液体剤形には、液剤、乳液、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤がある。

【0081】

非経口投与用の医薬組成物には、滅菌した水性及び非水性の注射用液剤、分散剤、懸濁剤、又は乳液並びに使用前に滅菌した注射用溶液又は分散液中に再構成すべき滅菌した散剤がある。他の好適な投与形態には、坐剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ剤、及びインプラントがあるが、これらに限定されない。

【0082】

典型的な経口用量は、1日あたり約0.001～約100mg/kg体重の範囲である。典型的な経口用量は、1日あたり約0.01～約50mg/kg体重の範囲でもある。典型的な経口用量は、さらに、1日あたり約0.05～約10mg/kg体重の範囲である。経口用量は、1日あたり、通常1つ以上の用量で、典型的には1～3つの用量で投与される。正確な用量は、投与の頻度及び様式、治療される対象の性別、年齢、体重、及び全般的な状態、治療される病態及び治療すべき付随する疾病の性質及び重症度、並びに当業者に明らかな他の因子によるだろう。

【0083】

製剤は、当業者に公知である方法により単位剤形でも呈され得る。説明のために、経口投与の典型的な単位剤形は、約0.01～約1000mg、約0.05～約500mg、又は約0.5mg～約200mgを含み得る。

【0084】

式（I）の化合物は、一般的に、遊離の物質又はその薬学的に許容できる塩として利用される。一例は、遊離塩基と同じ有用性を有する化合物の酸付加塩である。式（I）の化合物が遊離塩基を含む場合、そのような塩は、式（I）の遊離塩基の溶液又は懸濁液を薬学的に許容できる酸で処理することにより、従来の方法で調製される。好適な有機酸及び無機酸の代表例は上述されている。

【0085】

非経口投与のために、式（I）の化合物の滅菌した水溶液、プロピレングリコール水溶液、又は胡麻油若しくは落花生油中の溶液が使用され得る。そのような水溶液は、必要な場合好適に緩衝剤で処理されなければならない、液体希釈剤は、最初に十分な塩類又はグルコースにより等張性にされる。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腹腔内投与に特に好適である。式（I）の化合物は、公知の滅菌した水性媒体に、当業者に公知の標準的な技法を利用して、容易に組み込むことができる。

【0086】

好適な医薬担体には、不活性な固体希釈剤又は充填剤、滅菌した水溶液、及び種々の有機溶媒がある。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びセルロースの低級アルキルエーテルがある。液体担体の例には、シロップ、落花生油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン、及び水があるが、これらに限定されない。同様に、担体又は希釈剤は、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの当技術分野に公知である任意の持続放出材料を、単独又は蠟と混合して含み得る。式（I）の化合物と薬学的に許容できる担体を合わせて形成された医薬組成物は、その後、開示された投与経路に好適な種々の剤形で容易に投与される。製剤は、簡便には、調剤の技術分野に公知である方法により、単位剤形で呈され得る。

10

【0087】

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の有効成分及び任意選択で好適な賦形剤を含む、カプセル剤又は錠剤などの別個の単位で呈され得る。さらに、経口投与可能な製剤は、散剤若しくは顆粒剤、水性若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤、又は水中油型若しくは油中水型液体エマルションの形態でよい。

【0088】

固体担体が経口投与に使用される場合、調合剤は、錠剤にされ、粉末又はペレット形態でハードゼラチンカプセル中に配置されても、トローチ又は口内錠の形態でもよい。固体担体の量は広く変わり得るが、それは、用量単位当たり約25mg～約1gの範囲だろう。液体担体を使用される場合、調合剤は、シロップ、エマルション、ソフトゼラチンカプセル、又は水性若しくは非水性の液体懸濁剤若しくは液剤などの滅菌した注射用液体の形態でよい。

20

【0089】

本発明の医薬組成物は、当技術分野の従来の方法により調製できる。例えば、錠剤は、有効成分を通常の補助剤及び／又は希釈剤と混合し、その後に、混合物を従来の打錠機中で圧縮して錠剤を調製することにより調製できる。補助剤又は希釈剤の例は、コーンスターチ、ポテトスターチ、滑石、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラクトース、ゴムなどを含む。着色剤、着香剤、保存剤など、そのような目的に通常使用される他の補助剤又は添加剤は、それらが有効成分と適合性があるならば使用され得る。

30

【0090】

障害の治療

上述の通り、式（I）の化合物はPDE1酵素阻害剤であり、したがって、関連する神経変性疾患及び認知障害を治療するのに有用である。そのようなPDE1阻害剤を、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療に有用な別の治療パラダイムと組み合わせることが有益になり得る。そのため、本発明は、式（I）の化合物が、そのような障害の治療に有用な別の化合物と組み合わせられる併用療法に関する。前記神経変性疾患及び／又は認知障害は、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、前記神経変性疾患及び／又は認知障害はアルツハイマー病である。

40

【0091】

したがって、本発明は、神経変性疾患及び／又は認知障害の治療における組み合わせた使用のための、1)式（I）の化合物又はその互変異性体若しくは薬学的に許容できる酸付加塩；及び2)能動若しくは受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動若しくは受動Aβペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT₆受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体を提供する。

【0092】

組み合わせ

治療上有効な量の1)式（I）のPDE1阻害剤と、2)能動若しくは受動タウ免疫療

50

法に有用な化合物、能動若しくは受動 A β ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT₆ 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体の組み合わせた投与を含む本発明の方法の文脈において本明細書で使用する用語「組み合わせた使用」、「と組み合わせる」、及び「の組み合わせ」などは、式 (I) の PDE1 阻害剤と、項目 2) に列記された化合物の、同時又は連続的、任意の順序の、一緒にの投与を意味するものとする。

【0093】

2 種の化合物は、同時にでも、2 種の化合物の投与の間に時間間隔をおいても投与できる。2 種の化合物は、同じ医薬製剤又は組成物の一部としても、別々な医薬製剤又は組成物中でも投与できる。2 種の化合物は、同じ日にも、異なる日にも投与できる。それらは、経口投与により、又はデポにより、又は筋肉内若しくは腹腔内注射により、又は静脈内注射によるなど同じ経路によっても；一方の化合物が例えば経口投与されるか若しくはデポにより配置され、他方の化合物が注射されるか、又は一方の化合物が例えばデポにより配置され、他方が経口投与されるか、若しくは注射される異なる経路によっても投与できる。2 種の化合物は、1 日 1 回若しくは 2 回、週に 1 回、又は月に 1 回など、同じ投与方法 (dosage regime) 又は間隔によっても；例えば、一方が 1 日 1 回投与され、他方が、1 日 2 回、週に 1 回、又は月に 1 回投与される異なる投与方法によっても投与できる。

【0094】

いくつかの場合に、治療される患者は、式 (I) の化合物による治療が開始されるとき、項目 2) に列記された 1 種以上の化合物による治療を既に受けていることがある。他の場合に、患者は、項目 2) で列記された 1 種以上の化合物による治療が開始されるとき、式 (I) の化合物による治療を既に受けていることがある。他の場合に、式 (I) の化合物による治療と項目 2) に列記された化合物による治療は同時に開始される。

【0095】

併用療法のための化合物

タウタンパク質はニューロン中に豊富にある。タウタンパク質は可溶性であり、高度にリン酸化不安定 (phosphorylation labile) であり、チューブリンに結合して、チューブリンアセンブリーの制御及び調節を与え、すなわち最終的に微小管の構造及び安定性を与える。タウタンパク質は、最も脱リン酸化された状態でのみチューブリンと会合でき、リン酸化／脱リン酸化は、チューブリン会合を制御するスイッチとして機能する。リン酸化されたタウは、アルツハイマー病の顕著な特徴の 1 つである神経原線維濃縮体の重要な部分を構成する。いわゆるタウ仮説は、アルツハイマー病の治療パラダイムとして、これらの病的な濃縮体を標的にすることを示唆しているが、その主要な構成成分はリン酸化されたタウタンパク質である。とりわけ、能動と受動の両方の免疫療法は、タウ神経原線維濃縮体を標的にする方法として示唆されてきた。能動免疫療法において、病原性抗原が患者に注射され、自然免疫系が免疫応答を引き起こす。これは、B 細胞の成熟を誘発し、投与された抗原に対する高親和性の抗体が生じる。受動免疫療法において、自然免疫系の作動は、抗原に対する特異的抗体を注入することにより回避される。次いで、固有のクリアランス系が抗体に結合したリガンドを除去すると推測される。アルツハイマー病の治療法としての、リン酸化されたタウタンパク質を標的とする能動と受動の両方の免疫療法の有効性の相当な証拠が存在する (Alzheimer's & Dementia, 7 (4, suppl) S480-481; J Neurosci 30, 16559-16556, 2010; J Neurosci, 27, 9115-9129, 2007)。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び 2) 能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物の、それを必要とする患者への投与を含む。

【0096】

本文脈において、「能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物」は、リン酸化されたタウタンパク質に向けられた抗体であり得る。能動タウ免疫療法に有用な前記化合物は、患者に注射されると、前記患者内でリン酸化されたタウタンパク質に対する抗体を導き出す、タウタンパク質アミノ酸配列の断片でもあり得る。一実施形態において、「能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物」は、過剰リン酸化されたタウに向けられた抗体であり得る。過剰リン酸化されたタウに対する抗体は、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p S e r 4 1 3 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p S 4 0 9 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p S 4 0 4 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p S 3 9 6 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のコンフォメーションエピトープ p S 3 9 6 / p S 4 0 4 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p S 4 2 2 に対する抗体、過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p T 2 1 2 / p S 2 1 4 に対する抗体、及び過剰リン酸化されたタウタンパク質のエピトープ p T 2 3 1 / p S 2 3 5 に対する抗体からなる群から選択され得る。能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物は、例えば、国際公開第 2 0 1 7 / 0 0 9 3 0 8 号パンフレット、米国特許第 8, 0 1 2, 9 3 6 号明細書、又は国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 4 7 1 1 号パンフレットにおける請求項記載の化合物からも選択され得る。

10

【0097】

神経変性疾患、例えばアルツハイマー病を治療する別のパラダイムは、A β ペプチドを標的にすることである。これが、A β ペプチドを標的とする受動と能動のいずれの免疫療法によっても実施できることが示唆されてきた [J Neurosci, 34, 11621-11630, 2014; J Neurosci 33, 4923-4934, 2013]。抗-A β 抗体（患者に直接注射されるか、又は能動免疫療法の結果として患者内に発生する）は、脳内のA β 沈着物を除く。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) 能動又は受動A β ペプチド免疫療法に有用な化合物の、それを必要とする患者への投与を含む。

20

【0098】

本文脈において、「能動又は受動A β ペプチド免疫療法に有用な化合物」は、ガンテネルマブ、ソラネズマブ、アデュカヌマブ、又はクレネズマブなどの抗-A β ペプチド抗体であり得る。さらに、当業者に公知である通り、CAD106及びPF-04360365は、本発明の組み合わせに使用するのに好適な抗-A β ペプチド抗体である。したがって、それを必要とする患者にとって受動A β ペプチド免疫療法に有用である化合物は、例えば、ガンテネルマブ、ソラネズマブ、アデュカヌマブ、クレネズマブ、CAD106、及びPF-04360365からなる群から選択され得るが、特に、ガンテネルマブ、ソラネズマブ、アデュカヌマブ、及びクレネズマブからなる群から選択され得る。能動又は受動A β ペプチド免疫療法に有用な化合物は、例えば、国際公開第 0 3 / 0 1 5 8 1 2 号パンフレットにおける請求項記載の化合物からも選択され得る。能動A β ペプチド免疫療法に有用な前記化合物は、患者に注射されると、前記患者内で抗-A β ペプチド抗体を導き出す、A β ペプチドアミノ酸配列の断片であり得る。

30

40

【0099】

NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体アンタゴニストであるメマンチン並びにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル、リバスチグミン、及びガラントミンは、アルツハイマー病の治療のための認可された薬物である。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) NMDA受容体アンタゴニストの、それを必要とする患者への投与を含む。

【0100】

本文脈において、「NMDA受容体アンタゴニスト」は、例えばメマンチンであることがあり、「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤」は、例えば、ドネペジル、リバスチグミ

50

ン、及びガランタミンから選択され得る。

【0101】

β-セクレターゼ (BACE)、別名β部位アミロイド前駆体タンパク質切断酵素の阻害剤も、アルツハイマー病の治療に使用するために提案されてきた。β-アミロイド沈着物及び神経原線維濃縮体は、アルツハイマー病に関連する主要な病理的特性であると考えられている。β-アミロイド沈着物は、大部分はAβペプチドの凝集体であり、それはβ-アミロイド形成経路の一部としてのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) のタンパク質分解の産物であり、Aβペプチドは、C末端での1種以上のγ-セクレターゼによる、及びN-末端でのβ-セクレターゼ酵素 (BACE1)、別名アスパルチルプロテアーゼ2によるAPPの切断から生じる。BACE1活性は、APPからのAβペプチドの生成に直接関連している。研究によると、BACE1の阻害がAβペプチドの産生を妨げることが示されている。さらに、BACE1はその基質APPとゴルジ体及びエンドサイトーシス区画 (endocytic compartments) に共局在化している (Willem M, et al. Semin. Cell Dev. Biol., 2009, 20, 175-182)。マウスのノックアウト研究は、動物が健康で繁殖力がある間はアミロイドペプチド形成がないことを示した (Ohno M, et al. Neurobiol. Dis., 2007, 26, 134-145)。APP-過剰発現マウスにおけるBACE1の遺伝子破壊は、プラーク形成がないこと及び認知障害の逆転を示した (Ohno M, et al. Neuron; 2004, 41, 27-33)。BACE1レベルは孤発性アルツハイマー患者の脳内で上昇している (Hampel and Shen, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009, 69, 812)。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) BACE阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む。

【0102】

本文脈において、「BACE阻害剤」は、例えば、MK-8931、AZD3293、AZD3839、LY2886721、又は国際公開第2015/124576号パンフレット、国際公開第2016/075062号パンフレット、国際公開第2016/075063号パンフレット、国際公開第2016/075064号パンフレット、若しくは国際公開第2017/025559号パンフレットにおける請求項記載の化合物からなる群から選択され得る。前記BACE阻害剤は、好ましくはBACE1阻害剤である。

【0103】

セロトニン5-HT₆受容体は、アルツハイマー病における認知増大のための見込みのある薬物標的として提案されてきた。選択的5-HT₆受容体アンタゴニストは、コリン作動性及びグルタミン酸作動性の神経機能を調節することが示されてきた。コリン作動性及びグルタミン酸作動性神経細胞系は、認知機能において重要な役割を果たす。コリン作動性神経経路は、記憶の形成及び固定にとって重要であることが知られている。中枢作用性抗コリン剤は動物実験及び臨床試験で認知機能を低下させ、コリン作動性ニューロンの喪失はアルツハイマー病の顕著な特徴の1つである。逆に、コリン作動性機能の刺激は、認知能力を改善することが知られてきた。前頭前皮質内のグルタミン酸作動系も認知機能に関与していることが知られている。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) 5-HT₆受容体アンタゴニストの、それを必要とする患者への投与を含む。

【0104】

本文脈において、「5-HT₆受容体アンタゴニスト」は、例えば、イダロピルジン (Lu AE 58054) 及びインテピルジン (RVT-101) から選択され得る。

【0105】

発作又はてんかん様活動も、早期のアルツハイマー病を含むアルツハイマー病に関連しており、前記てんかん活動の治療は、海馬の過剰活性 (hippocampal hyp

er activity) を正常化しようと努め、アルツハイマー病治療パラダイムの一部を形成し得る [JAMA Neurol, 70, 1158-1166, 2013; J Neurosci Res, 93, 454, 465, 2015; Neuron, 74, 647-474, 2012; Neurepsychopharm, 35, 1016-1025, 2010; CNS Neurosci Ther, 19, 871-881, 2013]。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばてんかん様活動を有するアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) 抗てんかん薬の、それを必要とする患者への投与を含む。

【0106】

本文脈において、「抗てんかん薬」は、例えば、NMDA受容体アンタゴニスト又はイオンチャネル調節因子、例えば、トピラマート、レベチラセタム、及びラモトリギンなどであり得る。

【0107】

明らかになりつつある証拠は、炎症がアルツハイマー病病因において原因となる役割を有し、神経炎症が β -アミロイド沈着物及び神経原線維濃縮体の出現により活性化される受動的な系ではないが病因自体に寄与することを示唆する [Lancet Neurol, 14, 388-405, 2015; J Alz Dis, 44, 385-396, 2015; Neurol, 84, 2161-2168, 2015]。したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) 抗炎症薬の、それを必要とする患者への投与を含む。

【0108】

本文脈において、「抗炎症薬」は、例えば、NSAID（非ステロイド抗炎症薬）、エタネルセプトなどのTNF α 阻害剤、又はVX-745（5-（2, 6-ジクロロフェニル）-2-（（2, 4-ジフルオロフェニル）チオ）-6H-ピリミド [1, 6-b] ピリダジン-6-オン）などのp38 MAPキナーゼ阻害剤であり得る。

【0109】

N3-pGlu Aベータは、ピログルタミン酸で始まるN末端短縮 (truncated) A β である。N3-pGluペプチドは、脳内の沈着したAベータの少量の成分であるが、N3-pGlu Aベータペプチドは強い凝集性を有し、沈着カスケードの早期に蓄積する。「抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体」は、例えば、国際公開第2012/021469号パンフレット又は国際公開第2012/136552号パンフレットにおける請求項記載の化合物であり得る。

【0110】

したがって、本発明の一実施形態は、神経変性疾患及び／又は認知障害、例えばアルツハイマー病の治療を対象とし、その方法は、1) 式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び2) 抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体の、それを必要とする患者への投与を含む。

【0111】

本文脈において、「抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体」は、国際公開第2016/043997号パンフレットに記載の抗体B12L及びR17L、米国特許第8679498B2号明細書における請求項記載の抗体、並びに米国特許第8961972B2号明細書における請求項記載の抗体を含む群から選択され得る。

【0112】

本明細書に引用される刊行物、特許出願、及び特許を含む全参照文献は、参照によりそれらの全体として、且つ各参照文献が、参照により組み込まれると個別且つ具体的に示され、その全体として述べられるかのような同じ程度に（法により許される最大程度に）組み込まれる。

【0113】

見出し及び小見出しは本明細書において簡便のためにのみ使用され、本発明をなんら限定すると解釈されるべきでない。

【0114】

本明細書におけるありとあらゆる例又は典型的な言葉（「例えば（for instance）」、「例えば（for example）」、「例えば（e. g.）」、及び「したがって」を含む）の使用は、単に本発明をよりよく説明することが意図され、特記されない限り本発明の範囲に限界を与えない。

【0115】

本明細書での特許文書の引用及び組込みは、簡便のためのみに実施され、そのような特許文書の妥当性、特許性、及び／又は実行可能性の見方を反映しない。

10

【0116】

本発明は、該当する法により認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される内容の変形形態及び等価物を全て含む。

【0117】

式（I）の化合物

【0118】

【表1】

表1: 式(I)の化合物

実施例	名称	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	10 マイクロ M での PDE9 の 阻害%
1	7-(3-フルオロベンジル)-3- プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン- 8(7H)-オン	801	790	300	-12
2	6-ベンジル-7-(3-フルオロベンジル)-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	51	14	11	-14
3	6-ベンジル-7-(シクロヘキシルメチル)-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	8	12	6	-6
4	7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	11	25	7	-5
5	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	108	120	14	18
6	3-シクロプロピル-7-(3- フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン	68% (2μM で)	81% (2μM で)	290	25
7	7-(シクロペンチルメチル)-3- シクロプロピルイミダゾ[1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン	60% (2μM で)	85% (2μM で)	230	1
8	7-(シクロヘキシルメチル)-3- シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン -8(7H)-オン	252	67	100	9
9	7-(3-フルオロベンジル)-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	68% (2μM で)	90% (2μM で)	170	2
10	7-(シクロペンチルメチル)-3-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン	73% (2μM で)	88% (2μM で)	79	8

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

【 表 2 】

11	7-(シクロヘキシルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	113	72	43	18
12	7-(シクロヘプチルメチル)-3-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン	30	21	16	12
13	7-(シクロヘプチルメチル)-3- シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン -8(7H)-オン	87	50	62	7
14	7-(4-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	18	15	51	22
15	6-ブromo-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	58	115	15	15
16	7-ベンジル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン -8(7H)-オン	85	57	12	19
17	7-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	42	36	9	7
18	7-(3-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	57	49	8	31
19	7-(2-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	46	68	10	18
20	7-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	416	175	62	-38
21	6-メチル-7-(2-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	242	195	30	-14
22	6-メチル-7-(4-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	75	28	67	50

【 0 1 2 0 】

10

20

30

【表 3】

23	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	14	12	19	16
24	7-(4-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	38	43	17	-1
25	6-メチル-7-(3-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	63	57	9	-42
26	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	234	218	47	-2
27	4-(7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	603	699	103	5
28	7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	663	737	72	13
29	7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	493	249	50	16
30, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	20% (1 μ M で)	615	225	-11
30, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	27% (1 μ M で)	40% (1 μ M で)	215	28
31, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	337	106	27	-1
31, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	347	138	31	5
32, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	257	122	22	-1

【 0 1 2 1 】

【表 4】

32, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	401	170	40	16
33	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	94	52	7	-2
34	3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	331	359	93	0
35, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	193	75	19	-11
35, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	364	166	41	15
35, 異性体 3	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 3	82	18	8	0
35, 異性体 4	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 4	43% (1 μ M で)	360	85	5
36, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	152	59	15	3
36, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	282	107	38	11
36, 異性体 3	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 3	77	21	7	-10
36, 異性体 4	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 4	51	520	40% (1 μ M で)	11
37, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-3-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	1140	1180	345	-2

【 0 1 2 2 】

【表 5】

37, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-3-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	149	164	55	13
38, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	582	601	118	-1
38, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	667	667	153	2
39	7-(4-シクロプロポキシベンジル)-6-メチル -3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	413	118	364	23
40	7-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-6- メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	73	27	52	-25
41	6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)- オン	27	18	52	-22
42	7-(4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-6- メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	50% (1 μ M で)	155	55% (1 μ M で)	15
43	7-ベンジル-6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン -8(7H)-オン	105	32	9	6
44	6-エチル-7-(4-メトキシベンジル)-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	40	5	16	18
45	3-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-7(8H)-イル)メチル) ベンゾニトリル	64 (2 μ M で)	54% (1 μ M で)	149	6
46	4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-7(8H)-イル)メチル) ベンゾニトリル	809	58% (1 μ M で)	9% (1 μ M で)	14
47	N-(4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a] ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル) アセトアミド	0% (1 μ M で)	388	10% (1 μ M で)	10

【 0 1 2 3 】

【表 6】

48	7-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	-	54% (1 μ M で)	34% (1 μ M で)	10
49	7-(2-エチルベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	44 (2 μ M で)	60% (1 μ M で)	173	1
50	7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	50	16	38	12
51	7-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	199	36	46	1
52	7-(4-アミノベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	0% (1 μ M で)	388	10% (1 μ M で)	-3
53	7-(4-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	401	35	84	-41
54	6-エチル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	62	53	12	23
55, 異性体 1	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	20	10	17	18
55, 異性体 2	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	86	64	51	-13
55, 異性体 3	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 3	13	3	8	27
55, 異性体 4	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 4	137	208	131	1
56	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	65	21	43	7

【 0 1 2 4 】

【表 7】

57	7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	45	26	84	-5
58	6,7-ジメチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	58% (10 μ M で)	1767	44% (10 μ M で)	36
59	7-エチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	2333	496	1737	-13
60	6-メチル-7-プロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	810	221	423	-13
61	7-イソプロピル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	4% (10 μ M で)	50% (10 μ M で)	47% (10 μ M で)	4
62	7-イソペンチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	1078	558	93	7
63	7-(シクロペンチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	183	82	17	-3
64	2-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル	624	528	103	11
65	7-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	10	6	5	11
69	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	13	8	24	2
70	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((1R,2R,4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	29	17	28	-11
71	(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	211	238	538	13

【 0 1 2 5 】

10

20

30

【表 8】

72	(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	90	12	43	9
73	3-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	1923	1446	2450	nd
74	3-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	5	2	3	-19
75	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	236	297	360	8
76	3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	122	44	126	-14
77	3-イソプロピル-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	13	7	20	nd
78	6-メチル-7-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	1691	641	251	6
79	6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イルメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	228	112	15	14
80	6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	72% (10 μ M で)	1310	496	18
81	7-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	27% (10 μ M で)	36% (10 μ M で)	2305	36
82	6-メチル-7-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	67% (10 μ M で)	1498	1034	7
83	6-メチル-7-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	4444	2289	1606	-4

【 0 1 2 6 】

【表 9】

84	3-(2,6-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	627	103	337	-5
85	7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	120	32	32	7
86	3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	193	118	214	-11
87	3-(2-フルオロプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	108	124	276	10
88	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	484	308	548	-32
89	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	65% (10 μ M で)	128	303	1
90	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エチル)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	34	15	23	10
91	3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-スルホンアミド	181	185	417	20
92	6-(シクロベンチルメチル)-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	71	11	79	57
93	3-(モルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	96	52	99	23
94	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	2516	465	1231	-5
95	(<i>R</i>)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルモルホリノ)イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-8(7 <i>H</i>)-オン	258	162	218	9

【 0 1 2 7 】

10

20

30

【表 10】

96	(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルモルホリノ)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	48	38	51	nd
97	7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	202	82	128	-8
98	3-(2,2-ジメチルモルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン	287	102	135	4
99, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-3-(ヘキサヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 異性体 1	241	134	27	9
99, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-3-(ヘキサヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 異性体 2	47% (10 μ M で)	760	119	6
100, 異性体 1	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 1	306	223	43	11
100, 異性体 2	7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン, 立体異性体 2	333	93	33	-21

nd は「未測定」を意味する

【0128】

表 1 は、式 (I) の化合物による PDE 1 の阻害の IC₅₀ 値を列記している。IC₅₀ 値は、明示された基質濃度での PDE 1 酵素の 50% 阻害に達するのに要する化合物の濃度 (nM) を指す。

【0129】

特定の化合物では、PDE の阻害は、特定の濃度での阻害%として列記されている。

【0130】

比較目的のために、表は、10⁻⁶ M での PDE 9 の阻害%も列記している。

【0131】

PDE 1 アッセイ及び PDE 9 アッセイは、実験の項に説明される。

【0132】

実験の項

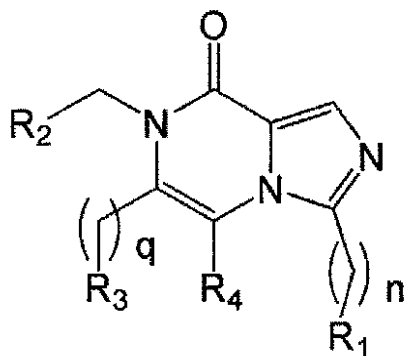
式 (I) の化合物の調製

10

20

30

【化 3】



10

(I)

式 (I) の化合物は、有機化学の分野に公知である合成方法又は当業者によく知られている改変と共に、以下に記載される方法により調製できる。本明細書で使用される出発物質は、市販されているか、或いは、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (Wiley-Interscience) により出版、ISSN: 1934-4783) などの標準的な参考図書に記載されている方法など当技術分野に公知である定形的な方法により調製できる。好ましい方法

20

【0133】

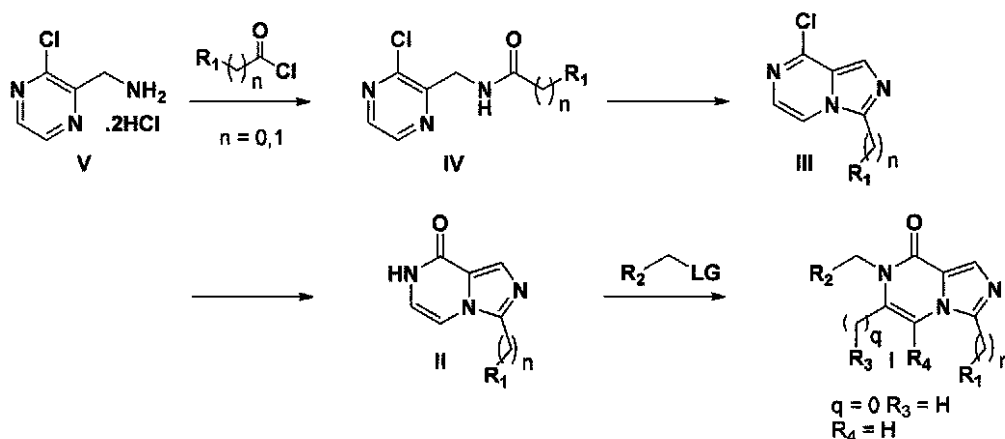
スキームは、式 (I) の化合物を合成するのに有用な方法を表す。それらは、決して本発明の範囲を制限するものではない。特記されない限り、以下の反応スキーム及び議論において、R₁ ~ R₄ は請求項に定義される通りである。

【0134】

全般的な方法：

方法 1：

【化 4】



30

40

簡単に述べると、式 (I) の化合物は、市販の (3-クロロピラジン-2-イル) メタンアミン二塩酸塩 V (CAS: 867165-53-5) から調製できる。(3-クロロピラジン-2-イル) メタンアミン二塩酸塩 V を、酸クロリドを例とするがこれに限定されない酸誘導体と、アミド形成に適切な条件下で、トリエチルアミンを例とするがこれに限定されない塩基並びにジメチルホルムアミド及びジクロロメタンなどの溶媒／溶媒混合物を使用して反応させると、アミド IV が生じる。中間体 III は、IV から、ジオキサンなどの溶媒中でのホスホリルクロリドによる処理により調製できる。8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン III は、水と 1, 4-ジオキサンなどの溶媒混合物中の塩化

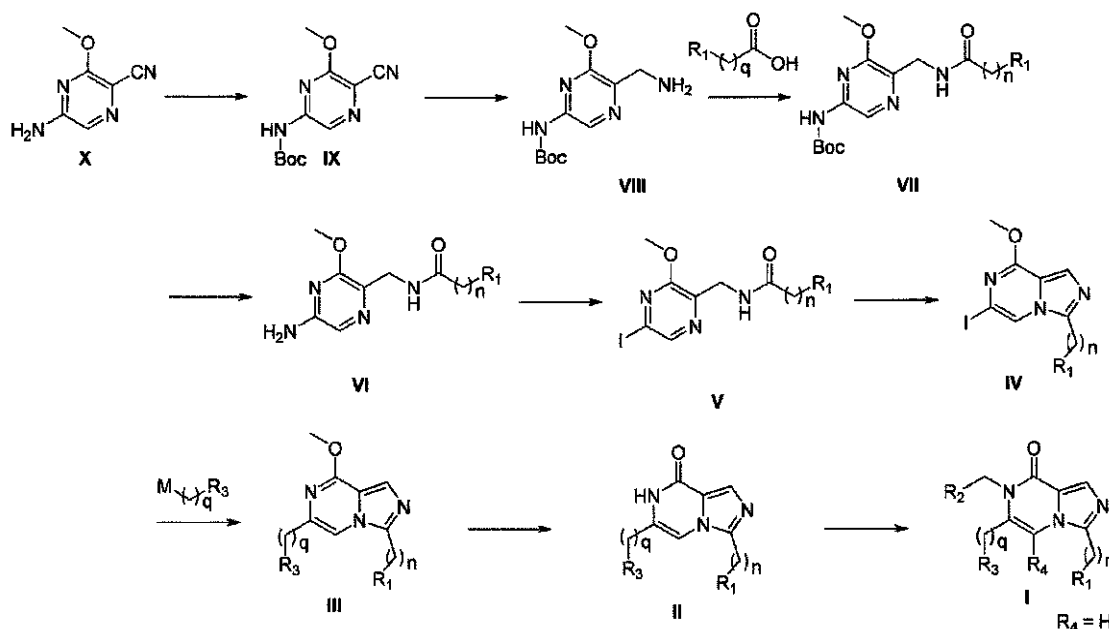
50

水素酸を例とするがこれに限定されない標準的な加水分解条件下で、イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オンに転化される。化合物Iは、イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オンIIから、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で炭酸カリウムを例とするがこれに限定されない塩基を使用して、アルキルブロミドを例とするがこれに限定されないアルキル化試薬による処理により形成される。

【0135】

方法2:

【化5】



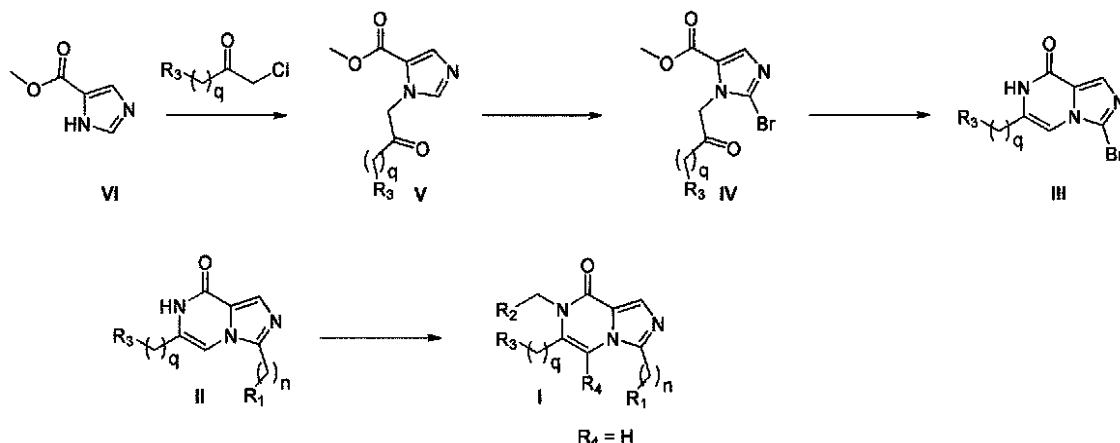
簡単に述べると、式(I)の化合物は、市販の5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-カルボニトリルX(CAS:1137478-55-7)から調製できる。5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-カルボニトリルXを、二炭酸ジ-tert-ブチル及びN,N-ジメチルピリジン-4-アミンを例とするがこれに限定されない触媒と、ジクロロメタンなどの溶媒中で反応させると、ピラジンIXを与える。IXを、ラネーニッケルを例とするがこれに限定されない触媒により、水素雰囲気下でメタノールなどの溶媒中で水素化すると、アミンVIIIIを与える。式VIIIIの化合物は、HATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、トリエチルアミンを例とするがこれに限定されない塩基を例とするがこれに限定されない標準的なアミド結合形成条件を利用して、ジクロロメタンなどの溶媒中で、式VIIIIの化合物及びカルボン酸を利用して調製できる。式VIIIIのBoc保護された化合物は、ジクロロメタンなどの溶媒中のトリフルオロ酢酸を例とするがこれに限定されない標準的な脱保護条件を利用して、式VIの化合物に脱保護することができる。式VIの化合物を、亜硝酸イソアミル、ヨウ化銅、及びジヨードメタンにより、テトラヒドロフランなどの溶媒中で処理すると、式Vの化合物を与える。式Vの化合物は、1,4-ジオキサンなどの溶媒中のホスホリルクロリドによる処理により、式IVのイミダゾピラジンに転化できる。式IIIIのイミダゾピラジンは、鈴木・宮浦クロスカップリング反応を例とするがこれに限定されない標準的なクロスカップリング反応条件を利用して、IVから調製される。クロスカップリング反応のそのような条件は、ボロン酸エステル、塩基としての炭酸カリウム、溶媒としての1,4-ジオキサンと水の混合物、及び触媒としての[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)(Pd(dppf)Cl₂)の使用を例とするがこれに限定されない。式IIのイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オンは、式IIIIの化合物を、水とメタノールなどの溶媒の混合物中で塩化水素酸を例とするがこれに限定されない酸により処理して調製される。式Iのイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H

）－オンは、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で炭酸カリウムを例とするがこれに限定されない塩基を利用して、アルキルブロミドを例とするがこれに限定されないアルキル化試薬による I I のアルキル化により調製される。

【0136】

方法 3：

【化 6】



10

簡単に述べると、式 (I) の化合物は、市販のメチル 1 H－イミダゾール－5－カルボキシレート V I (C A S：1 7 3 2 5－2 6－7) から調製できる。メチル 1 H－イミダゾール－5－カルボキシレート V I を、炭酸カリウムを例とするがこれに限定されない塩基の影響下で、アセトンなどの溶媒中で ークロロケトン为例とするがこれに限定されない ーハロゲン化ケトンと反応させると、イミダゾール V が生じる。イミダゾール V を、N－ブロモスクシンイミド (N B S) を例とするがこれに限定されない臭素化試薬により、アゾビスイソブチロニトリル (A I B N) を例とするがこれに限定されないラジカル開始剤の存在下で処理すると、イミダゾール I V を与える。式 I I I の化合物は、イミダゾール I V を、1，4－ジオキササンなどの溶媒中で酢酸アンモニウムと処理することにより形成される。式 I I の化合物は、鈴木・宮浦クロスカップリング反応を例とするがこれに限定されない標準的なクロスカップリング反応条件を利用して、中間体 I I I から調製できる。クロスカップリング反応のそのような条件は、ボロン酸エステル、塩基としての炭酸カリウム、溶媒としての 1，4－ジオキササンと水の混合物、及び触媒としての P d (d p p f) C l₂ の使用を例とするがこれに限定されない。いくつかの実施例において、R₁ は、当業者に公知である条件下での水素化により還元され得る不飽和炭素－炭素結合を含む。式 I のイミダゾ [1，5－a] ピラジン－8 (7 H)－オンは、炭酸カリウムを例とするがこれに限定されない塩基を使用してジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、アルキルブロミドを例とするがこれに限定されないアルキル化試薬により I I をアルキル化して調製される。

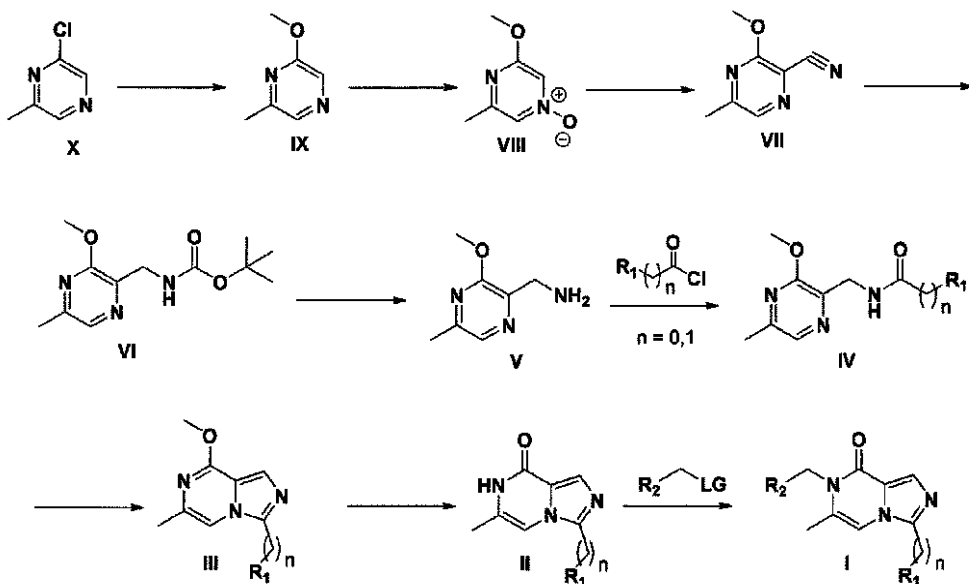
20

30

【0137】

方法 4：

【化 7】



10

簡単に述べると、式 (I) の化合物は、市販の 2-クロロ-6-メチルピラジン X (CAS: 38557-71-0) から調製できる。2-クロロ-6-メチルピラジン X をメタノール中でナトリウムメトキシドと反応させると、ピラジン I X が生じる。N-オキシド V I I I は、酢酸などの溶媒中でのメタホウ酸ナトリウム及び過酸化水素に限定されない酸化剤による処理により、I X から調製できる。トリエチルアミンを例とするがこれに限定されない塩基及びアセトニトリルなどの溶媒／溶媒混合物を利用して、V I I I をトリメチルシリルシアニドなどのシアニド源及び臭化亜鉛 (I I) と反応させると、シアニド V I I が生じる。B o c-無水物の存在下でのラネーニッケル及び水素に限定されない V I I の還元によりカルバマート V I が生じる。アミン V は、限定はされないがトリフルオロ酢酸の使用により V I から遊離させることができる。アミン V を、酸クロリドを例とするがこれに限定されない酸誘導体と、アミド形成に適切な条件下で、トリエチルアミンを例とするがこれに限定されない塩基及びジメチルホルムアミドとジクロロメタンなどの溶媒／溶媒混合物を使用して反応させると、アミド I V が生じる。中間体 I I I は、I V から、ジオキサンなどの溶媒中でホスホリルクロリドによる処理により調製できる。8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン I I I は、水と 1, 4-ジオキサンなどの溶媒混合物中の塩化水素酸を例とするがこれに限定されない標準的な加水分解条件下でイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン I I に転化される。化合物 I は、イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン I I から、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、炭酸カリウムを例とするがこれに限定されない塩基を使用して、アルキルブロミドを例とするがこれに限定されないアルキル化試薬による処理により形成される。

20

30

【0138】

分析方法

分析 LC-MS データを、以下に特定される方法を利用して得た。

40

【0139】

方法 1: ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用した。カラム: XBridge Shield RP18、5 m、50×2.1 mm; カラム温度: 40℃; 溶媒系: A=水/NH₃*H₂O (99.95:0.05) 及び B=アセトニトリル; 方法: 3.4 分で A:B=99:1~0:100 及び流量 0.8 mL/分の直線勾配溶離。

【0140】

方法 2: 大気圧光イオン化イオン源を備えた島津 20 MS 装置及び島津 LC-20A B システムを使用した。カラム: MERCK、RP-18e 25-2 mm; カラム温度: 50℃; 溶媒系: A=水/トリフルオロ酢酸 (99.9625:0.0375) 及び B=ア

50

セトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.981：0.019）；方法：直線勾配溶離0.7分でA：B＝95：5からA：B＝5：95、次いで0.4分でA：B＝5：95、次いで0.4分でA：Bが95：5で、一定の流量1.5mL／分の直線勾配溶離。

【0141】

方法3：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Agilent TC-C18 5μm；2.1×50mm；カラム温度：50℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）及びB＝アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：4.0分でA：B＝99：1から0：100及び流量0.8mL／分の直線勾配溶離。

【0142】

方法4：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Agilent TC-C18 5μm；2.1×50mm；カラム温度：50℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）及びB＝アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：4.0分でA：B＝90：10から0：100及び流量0.8mL／分の直線勾配溶離。

【0143】

方法5：Waters Acquity UPLC-MSを使用した。カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7μm；2.1×50mm；カラム温度：60℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.965：0.035）及びB＝アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（94.965：5：0.035）；方法：1.0分でA：B＝90：10から0：100及び流量1.2mL／分の直線勾配溶離。

【0144】

方法6：Waters Acquity UPLC-MSを使用した。カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7μm；2.1×50mm；カラム温度：60℃；溶媒系：A＝水／ギ酸（99.9：0.1）及びB＝アセトニトリル／水／ギ酸（94.9：5：0.1）；方法：1.0分でA：B＝90：10から0：100及び流量1.2mL／分の直線勾配溶離。

【0145】

方法7：Waters Acquity UPLC-MSを使用した。カラム：Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8μm；2.1×50mm；カラム温度：60℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.965：0.035）及びB＝アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（94.965：5：0.035）；方法：1.0分でA：B＝98：02から0：100及び流量1.2mL／分の直線勾配溶離。

【0146】

方法8：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。Phenomenex Luna-C18、5μm；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）及びB＝アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：4.0分でA：B＝99：1から0：100及び流量0.8mL／分の直線勾配溶離。

【0147】

方法9：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Xtimate C18 2.1×30mm、3μm；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.9996：0.0004）及びB＝アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9998：0.0002）；方法：3.0分でA：B＝100：0から70：30及び流量0.8mL／分の直線勾配溶離。

【0148】

方法10：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Xtimate C18 2.1×30mm、3μm；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒系：A＝水／トリフルオロ酢酸（99.9996：0.0004）及びB＝アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9998：0.0002）；方法：3.0分でA：B＝100：0から70：30及び流量0.8mL／分の直線勾配溶離。

10

20

30

40

50

04) 及び B = アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (99.9998 : 0.0002) ;
方法 : 1.5 分で A : B = 100 : 0 から 40 : 60 及び流量 1.2 mL / 分の直線勾配
溶離。

【0149】

方法 11 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。カラム : Waters XBridge Shield RP18、2.1 × 50 mm、5 μm ; カラム温度 : 40 °C ; 溶媒系 : A = 水 / アンモニア (99.95 : 0.05)
) 及び B = アセトニトリル ; 方法 : 4.0 分で A : B = 95 : 5 から 0 : 100 及び流量
0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【0150】

方法 12 : ELS 検出器を有する Agilent 1100 LCMS システムを使用
した。カラム : YMC ODS-AQ 5 μm ; 2.0 × 50 mm ; カラム温度 : 50 °C
; 溶媒系 : A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9 : 0.1) 及び B = アセトニトリル / ト
リフルオロ酢酸 (99.95 : 0.05) ; 方法 : 3.5 分で A : B = 99 : 1 から 5 :
95 及び流量 0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【0151】

方法 13 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。Phenomenex Luna-C18、5 μm ; 2.0 × 50 mm ; カラム温
度 : 50 °C ; 溶媒系 : A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9 : 0.1) 及び B = アセトニ
トリル / トリフルオロ酢酸 (99.95 : 0.05) ; 方法 : 4.0 分で A : B = 99 :
1 から 0 : 100 及び流量 0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【0152】

方法 14 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。カラム : Xtimate C18 2.1 * 30 mm、3 μm ; 2.0 × 50 mm
; カラム温度 : 50 °C ; 溶媒系 : A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9996 : 0.00
04) 及び B = アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (99.9998 : 0.0002) ;
方法 : 6.0 分で A : B = 100 : 0 から 40 : 60 及び流量 0.8 mL / 分の直線勾配
溶離。

【0153】

方法 15 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。カラム : MERCK、RP-18e 25-2 mm ; カラム温度 : 50 °C ; 溶媒系
: A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9996 : 0.0004) 及び B = アセトニトリル
/ トリフルオロ酢酸 (99.9998 : 0.0002) ; 方法 : 0.7 分で A : B = 95
: 5 から 5 : 95 及び流量 1.5 mL / 分の直線勾配溶離。

【0154】

方法 16 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。カラム : Xtimate C18 2.1 * 30 mm、3 μm ; 2.0 × 50 mm
; カラム温度 : 50 °C ; 溶媒系 : A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9996 : 0.00
04) 及び B = アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (99.9998 : 0.0002) ;
方法 : 0.9 分で A : B = 100 : 0 から 40 : 60 及び流量 1.2 mL / 分の直線勾配
溶離。

【0155】

方法 17 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。Phenomenex Luna-C18、5 μm ; 2.0 × 50 mm ; カラム温
度 : 50 °C ; 溶媒系 : A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.9 : 0.1) 及び B = アセトニ
トリル / トリフルオロ酢酸 (99.95 : 0.05) ; 方法 : 4.0 分で A : B = 90 :
10 から 0 : 100 及び流量 0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【0156】

方法 18 : ELS 検出器を有する Agilent 1200 LCMS システムを使用
した。カラム : Waters XBridge Shield RP18、2.1 * 50 mm

10

20

30

40

50

m, 5 m; カラム温度: 40 °C; 溶媒系: A = 水 / アンモニア (99.95 : 0.05) 及び B = アセトニトリル; 方法: 3.4 分で A : B = 85 : 15 から 0 : 100 及び流量 0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【0157】

方法 19: Waters Acquity UPLC-MS を使用した。カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm; 2.1 × 50 mm; カラム温度: 60 °C; 溶媒系: A = 水 / ギ酸 (99.9 : 0.1) 及び B = アセトニトリル / 水 / ギ酸 (94.9 : 5 : 0.1); 方法: 1.0 分で A : B = 98 : 2 から 0.1 : 99.9 及び流量 1.2 mL / 分の直線勾配溶離。

【0158】

分取 LC-MS 精製は、大気圧化学イオン化により PE Sciex API 150 EX 装置で実施した。カラム: 5 µm 粒径の 50 × 20 mm YMC ODS-A; 溶媒系: A = 水 / トリフルオロ酢酸 (99.965 : 0.035) 及び B = アセトニトリル / 水 / トリフルオロ酢酸 (94.965 : 5 : 0.035); 方法: 7 分で A : B = 80 : 20 から 0 : 100 及び流量 2.7 mL / 分の直線勾配溶離。フラクション回収は、スプリットフロー MS 検出により実施した。

【0159】

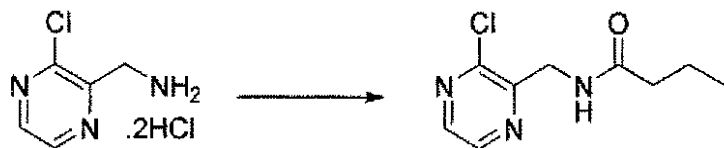
分取 SFC は Thar 80 装置で実施した。例示される条件は、カラム AD 250 × 30 mm 20 µm 粒径; カラム温度: 38 °C、移動相: 超臨界 CO₂ / EtOH (0.2 % NH₃ H₂O) = 45 / 55 であり得るが、これに限定されない。

【0160】

中間体:

N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)ブチルアミド:

【化 8】

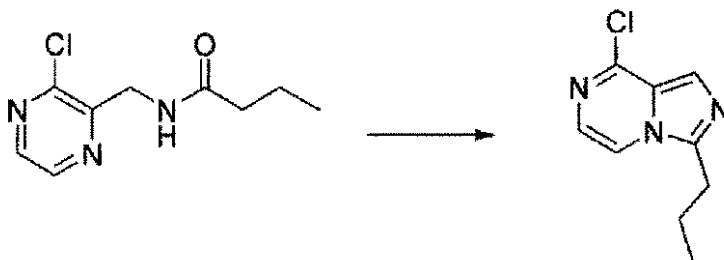


ジクロロメタン (50 mL) 及びジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (3-クロロピラジン-2-イル)メタンアミン (2.0 g、14 mmol) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (4.5 g、45 mmol) を加え、それに続いて塩化ブチリル (2.0 g、14 mmol) を加えた。反応物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)ブチルアミド 2.4 g (81%) を与えた。

【0161】

8-クロロ-3-プロピルイミダゾ [1,5-a] ピラジン:

【化 9】



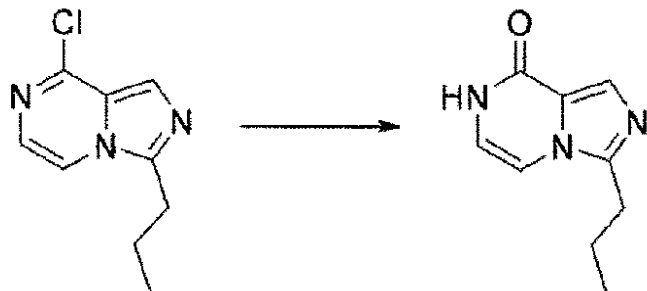
N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)ブチルアミド (2.4 g、11 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、POCl₃ (3.44 g、22.5 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 2 時間攪拌し、次いで氷浴で冷却した。飽和 Na

HCO₃ 水溶液を注意深く加え、混合物をジクロロメタン（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、8-クロロ-3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン2 g（63%）を与えた。

【0162】

3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン：

【化10】



10

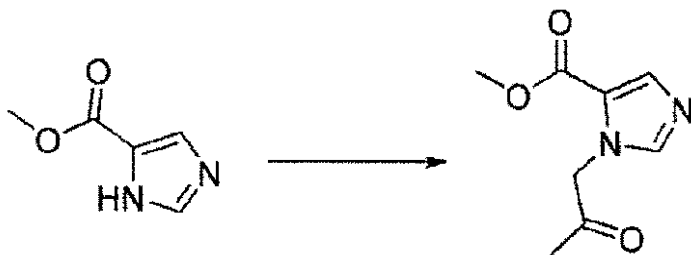
1, 4-ジオキサン（10 mL）とH₂O（4 mL）の混合物中の3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100 mg、0.51 mmol）の溶液を100℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン（50 mL）で希釈し、NaHCO₃（水溶液）で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3-プロピルイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン50 mg（55%）を与えた。

20

【0163】

メチル1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート：

【化11】



30

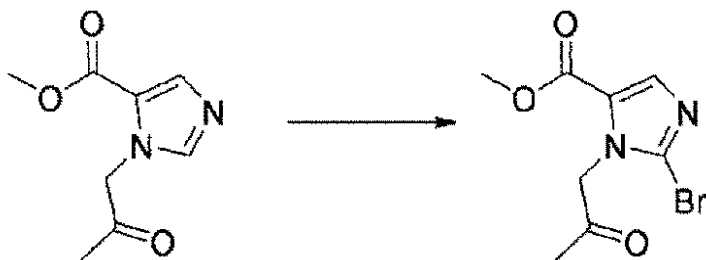
アセトン（400 mL）中のメチル1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（20 g、0.16 mol）と、1-クロロプロパン-2-オン（22 g、0.24 mol）と、炭酸カリウム（44 g、0.32 mol）の混合物を30℃で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、H₂O（3×50 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、メチル1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート10 g（35%）を与えた。

40

【0164】

メチル2-ブロモ-1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート：

【化 1 2】



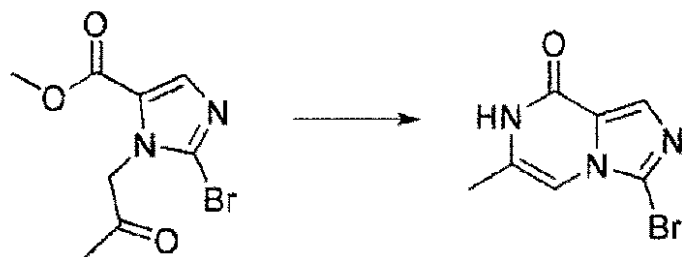
クロロホルム（100 mL）中のメチル1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（10 g、55 mmol）と、N-ブロモスクシンイミド（12.7 g、71.4 mmol）と、アゾビスイソブチロニトリル（1.8 g、11 mmol）の混合物を、50℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、メチル2-ブロモ-1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート13 g（91%）を与えた。

10

【0165】

3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン：

【化 1 3】



20

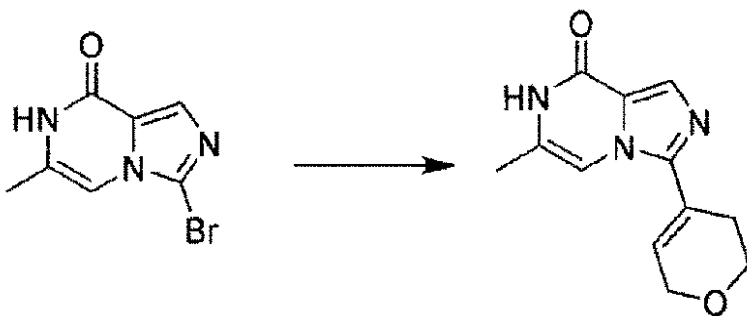
1,4-ジオキサン（150 mL）中のメチル2-ブロモ-1-（2-オキソプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（14 g、50 mmol）と酢酸アンモニウム（16.5 g、215 mmol）の混合物を、60℃で12時間攪拌した。次いで、混合物を90℃でさらに24時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル（600 mL）で希釈し、水（3×100 mL）で洗浄した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄により乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン4.8 g（39%）を与えた。

30

【0166】

3-（3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン：

【化 1 4】



40

1,4-ジオキサン（40 mL）中の3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン（4.5 g、20 mmol）と、2-（3,6-ジヒドロ-

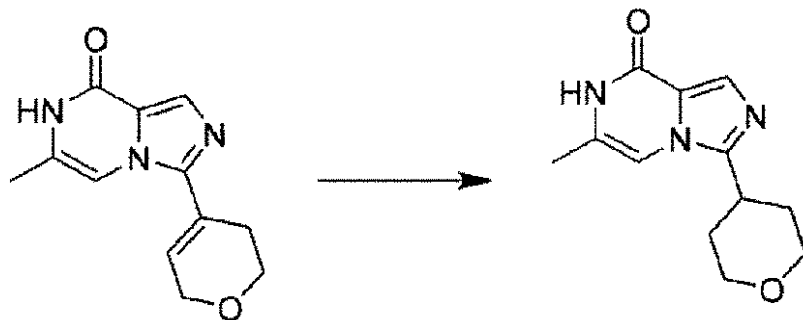
50

2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.97g、23.7mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(2.9g、3.95mmol)と、炭酸カリウム(5.5g、39mmol)と、H₂O(10mL)の混合物を、100℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタンとメタノールの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン4.0g(88%)を与えた。

【0167】

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン：

【化15】

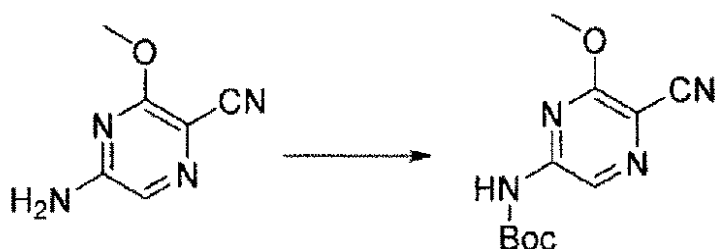


テトラヒドロフラン(15mL)中の3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(4.0g、17mmol)と10%Pd/C(300mg)の混合物を、水素雰囲気下で15℃で7時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン3.5g(87%)を与えた。

【0168】

tert-ブチル(5-シアノ-6-メトキシピラジン-2-イル)カルバマート：

【化16】



5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-カルボニトリル(4.70g、31.3mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(8.9g、41mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(38mg、0.31mmol)のジクロロメタン(150mL)溶液を30℃で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチル(ethyl acetate)の勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、tert-ブチル(5-(シアノ-6-メトキシピラジン-2-イル)カルバマート9.0g(80%)を与えた。

【0169】

tert-ブチル(5-(アミノメチル)-6-メトキシピラジン-2-イル)カルバマート：

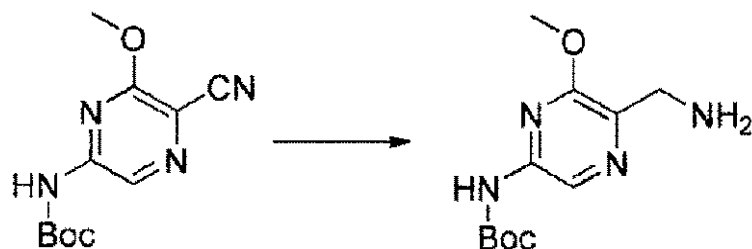
10

20

30

40

【化 17】



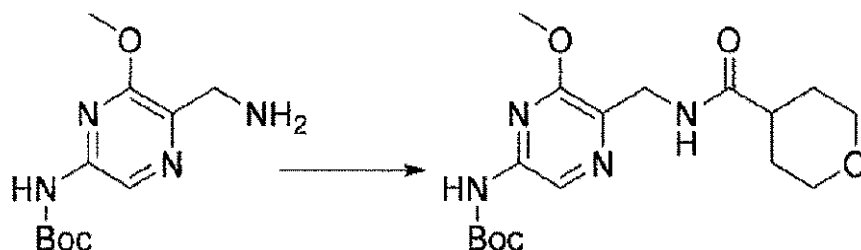
メタノール（100 mL）中のtert-ブチル（5-シアノ-6-メトキシピラジニン-2-イル）カルバマート（9.0 g、36 mmol）と、ラネーニッケル40～60メッシュ（5 g）と、メタノール中の飽和NH₃（2 mL）の混合物を、H₂（45 psi）下で30℃で12時間撹拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮すると、次の工程のために十分純粋なtert-ブチル（5-（アミノメチル）-6-メトキシピラジニン-2-イル）カルバマート10 gを与えた。

10

【0170】

tert-ブチル（6-メトキシ-5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド）メチル）ピラジニン-2-イル）カルバマート：

【化 18】



20

tert-ブチル（5-（アミノメチル）-6-メトキシピラジニン-2-イル）カルバマート（10.0 g、31.5 mmol）、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸（4.50 g、34.6 mmol）、トリエチルアミン（6.37 g、62.9 mmol）、及び1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート（13.2 g、34.6 mmol）のジクロロメタン（120 mL）溶液を30℃で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、tert-ブチル（6-メトキシ-5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド）メチル）ピラジニン-2-イル）カルバマート8 g（69.4%）を与えた。

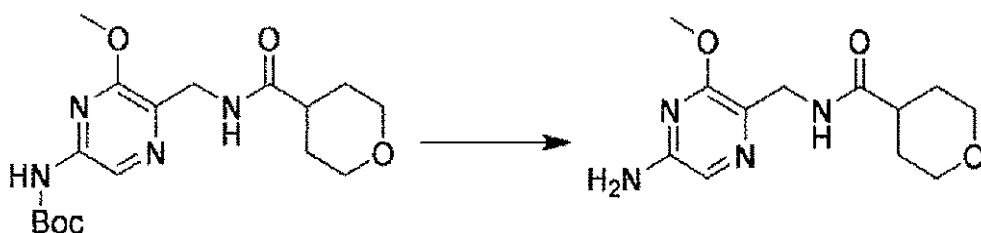
30

【0171】

N-（（5-アミノ-3-メトキシピラジニン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド：

40

【化 19】



tert-ブチル（6-メトキシ-5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド）メチル）ピラジニン-2-イル）カルバマート（8 g、21.8 mmol）及び

50

トリフルオロ酢酸（40 mL）のジクロロメタン（40 mL）溶液を、30℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン（100 mL）で希釈し、pH=8までNaHCO₃で洗浄した。有機層を水（3×20 mL）で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、N-（（5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド4 g（65.4%）が生じた。

【0172】

N-（（5-ヨード-3-メトキシピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド：

【化20】

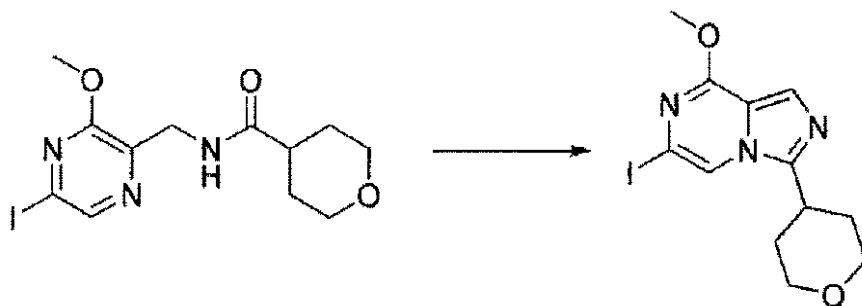


N-（（5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（2.40 g、9.01 mmol）、ヨウ化銅（I）（1.72 g、9.01 mmol）、亜硝酸イソアミル（1.58 g、13.5 mmol）、及びジヨードメタン（2.41 g、9.01 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液を75℃で6時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、N-（（5-ヨード-3-メトキシピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド2.20 g（64.7%）を与えた。

【0173】

6-ヨード-8-メトキシ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン）：

【化21】



N-（（5-ヨード-3-メトキシピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（2 g、5.30 mmol）の1,4-ジオキサン（60 mL）溶液に、ホスホリルクロリド（8.13 g、53.0 mmol）を0℃で加えた。反応物を85℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン（100 mL）と水-水（60 mL）で希釈し、それに続いて飽和NaHCO₃水溶液（30 mL）で希釈した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-ヨード-8-メトキシ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン）500 mg（23.6%）が生じた。

【0174】

6-ベンジル-8-メトキシ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ

10

20

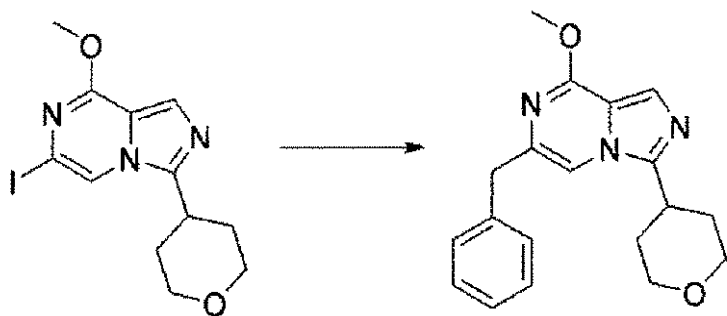
30

40

50

[1, 5-a] ピラジン：

【化22】



10

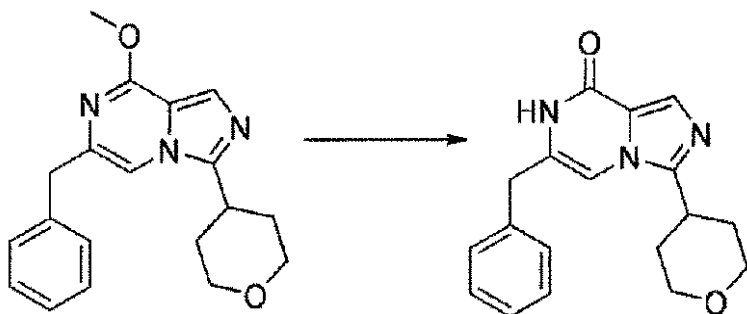
6-ヨード-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン(500mg、1.39mmol)と、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(911mg、4.18mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(51mg、0.07mmol)と、K₂CO₃(577mg、4.18mmol)と、H₂O(3mL)の1,4-ジオキサン(15mL)中の混合物を、N₂雰囲気下で80℃で12時間撹拌した。次いで、それを濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-ベンジル-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン260mg(52%)が生じた。

20

【0175】

6-ベンジル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン：

【化23】



30

6-ベンジル-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン(320mg、0.990mmol)及び2M HCl水溶液(8mL)のメタノール(20mL)溶液を60℃で12時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-ベンジル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン230mg(68%)が生じた。

40

【0176】

N-(3-クロロピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド：

【化24】



50

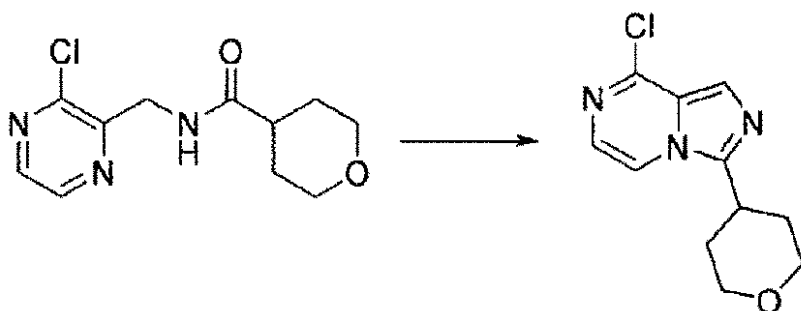
(3-クロロピラジン-2-イル)メタンアミン二塩酸塩(3.8g、18mmol)の無水DMF(20mL)溶液に、トリエチルアミン(5.7g、56mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロリド(2.9g、19mmol)を滴加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルで溶離してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド2.4g(54%)を与えた。

【0177】

10

8-クロロ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン:

【化25】



20

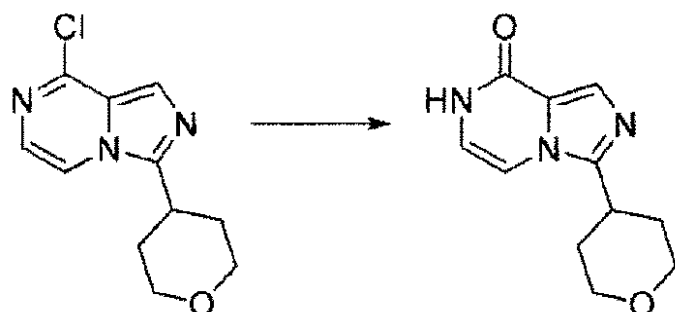
N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(2.5g、9.8mmol)の無水1,4-ジオキサン(20mL)溶液に、ホスホリルクロリド(3.4g、22mmol)を加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した。次いで、溶液を冷却し、水(100mL)に注ぎ、飽和K₂CO₃水溶液の添加によりpHを8~9に調整した。粗製の混合物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、8-クロロ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン2.1g(90%)が生じた。

30

【0178】

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

【化26】



40

8-クロロ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(2.1g、8.8mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)溶液に、2M HCl水溶液(10mL)を加えた。溶液を80℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和K₂CO₃水溶液の添加によりpHを8~9に調整した。粗製の混合物を真空中で濃縮し、残渣をメタノール(150mL)に溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタンとメタノール(10:1)の混合物を利用してフラッシュクロ

50

マトグラフィーにより精製すると、3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン1.6g(81%)を与えた。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 10.55 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 4H).

LC-MS: (m/z) 220.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 1.37分

【0179】

N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド:

【化27】

10



(3-クロロピラジン-2-イル)メタンアミン二塩酸塩(4.0g、19mmol)の無水DMF(20mL)溶液に、 Et_3N (1.9g、18.5mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、シクロプロパンカルボニルクロリド(2.3g、22mmol)を滴加した。反応物を0℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(40mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル2/1で溶離してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド3.3g(85%)が生じた。

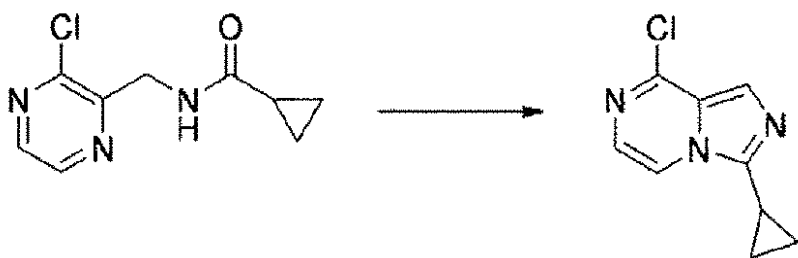
20

【0180】

8-クロロ-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン:

【化28】

30



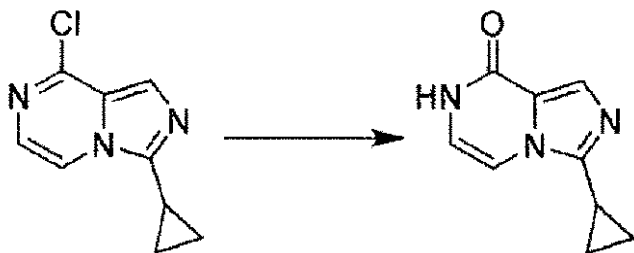
N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド(3.3g、15.6mmol)の無水1,4-ジオキサン(30mL)溶液に、ホスホリルクロリド(5.3g、35mmol)を加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した。次いで、氷浴上で溶液を冷却し、水(50mL)に注いだ。飽和 K_2CO_3 水溶液の添加によりpHを8~9に調整した。混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル3:1を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、8-クロロ-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン2.4g(80%)が生じた。

40

【0181】

3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

【化 2 9】



8-クロロ-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン(2.5 g、13 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)溶液に2 M HCl水溶液(10 mL)を加えた。溶液を80℃で2時間攪拌した。氷浴上で混合物を冷却し、飽和 K_2CO_3 水溶液の添加によりpHを8~9に調整した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をメタノール(150 mL)に溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン/メタノール10/1)を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン1.9 g(83%)を与えた。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.49(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.61(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.29-2.24(m, 1H), 0.99-0.89(m, 4H).

LC-MS: (m/z) 176.1 (MH^+) t_R (分, 方法1) = 1.04分

【0182】

N-((5-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド:

【化 3 0】



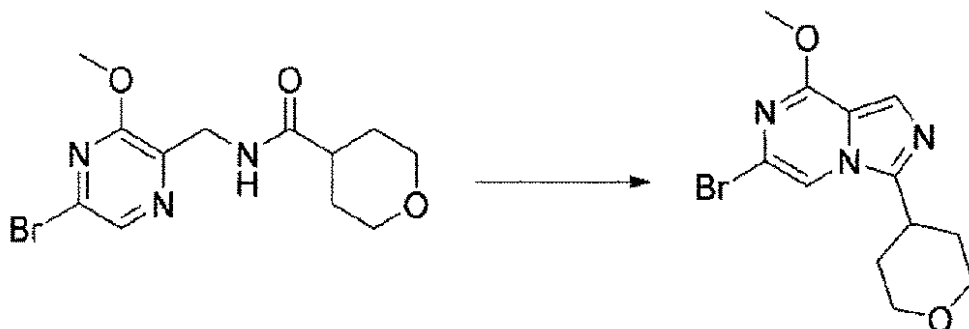
$NaNO_2$ (972 mg、14.09 mmol)の H_2O (100 mL)溶液を、0℃の40% HBr水溶液(33 mL)中のN-((5-アミノ-3-メトキシピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(2.5 g、9.4 mmol)の攪拌されている溶液に加えた。1.5時間攪拌した後、CuBr(2.02 g、14.1 mmol)を加え、混合物を70℃で1時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の添加によりpH値をpH8に調整した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチルの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、N-((5-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド800 mg(25%)が生じた。

LC-MS: (m/z) 331.8 (MH^+) t_R (分, 方法2) = 0.723分

【0183】

6-ブロモ-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン:

【化 3 1】



10

N-((5-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(800mg、2.42mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)溶液に、0℃のホスホリルクロリド(3.8g、25mmol)を加えた。混合物を70℃に加熱し、1時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン(100mL)及び氷水(60mL)で希釈した。飽和NaHCO₃水溶液の添加によりpH値をpH8に調整した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタンとメタノールの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-ブロモ-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン500mg(66%)が生じた。

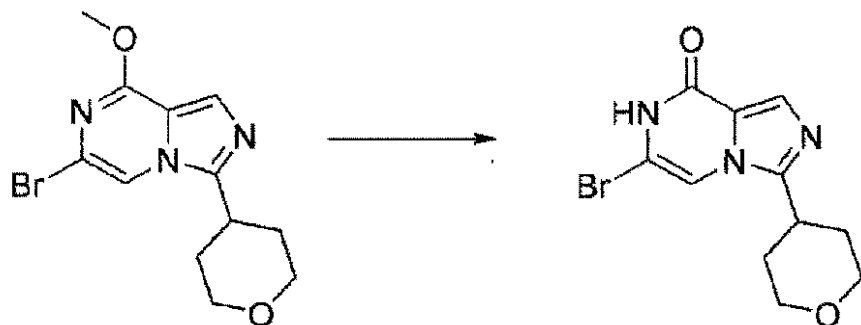
20

LC-MS: (m/z) 313.7 (MH⁺) t_R (分, 方法2) = 0.740分

【0184】

6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

【化 3 2】



30

6-ブロモ-8-メトキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(200mg、0.641mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、三臭化ホウ素(1.61g、6.41mmol)を0℃で加えた。反応物を20℃に温め、3時間撹拌した。溶液を0℃の水(2mL)でクエンチした。反応物を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタンとメタノールの勾配を利用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン130mg(68%)が生じた。

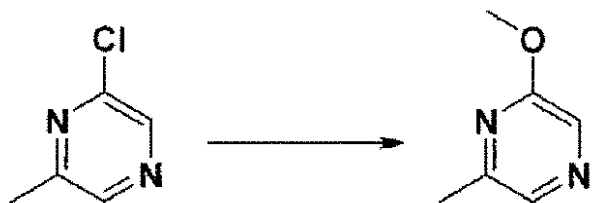
40

LC-MS: (m/z) 299.7 (MH⁺) t_R (分, 方法2) = 0.730分

【0185】

2-メトキシ-6-メチルピラジン

【化 3 3】



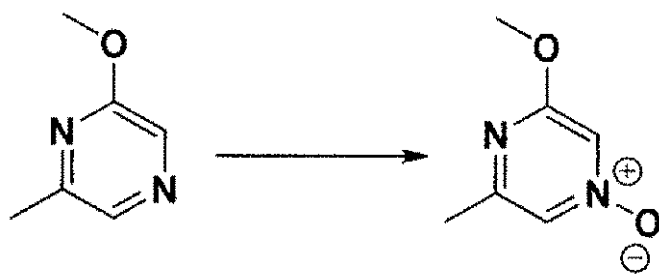
2-クロロ-6-メチルピラジン (24 g、186.7 mmol) の無水 MeOH (240 mL) 中の懸濁液に、NaOMe (12.1 g、224 mmol) を加えた。混合物を 60~70℃ で 16 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮すると、2-メトキシ-6-メチルピラジン (22 g、収率 95%) を与えた。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). LC-MS: t_R = 1.47 min (方法 14), m/z = 124.8 [M+H]⁺.

10

【0186】

3-メトキシ-5-メチルピラジン1-オキシド

【化 3 4】



20

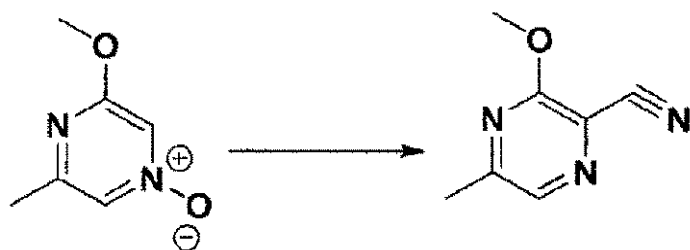
2-メトキシ-6-メチルピラジン (21.3 g、171.6 mmol) の AcOH (150 mL) 溶液に、NaBO₂ · H₂O₂ · 3H₂O (31.7 g、205.9 mmol) を加えた。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、2M NaOH 水溶液 (300 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (200 mL × 4) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3-メトキシ-5-メチルピラジン1-オキシド (14.4 g、収率 60%) を与えた。

30

【0187】

3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-カルボニトリル

【化 3 5】



40

MeCN (200 mL) 中の 3-メトキシ-5-メチルピラジン1-オキシド (10 g、71.4 mmol) の混合物に、TMSCN (24.8 g、249.8 mmol) 及びトリエチルアミン (36.1 g、356.8 mmol)、ZnBr₂ (32.1 g、142.7 mmol) を加えた。混合物を 85~90℃ で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM (500 mL) で希釈し、濾過した。濾液を水 (300 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃

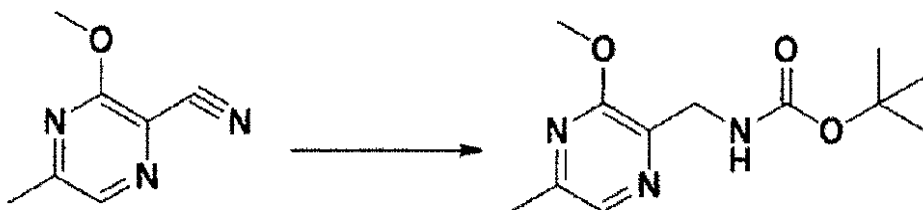
50

縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により精製すると、３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－カルボニトリル（４．１ｇ、収率３８％）を与えた。

【０１８８】

tert-ブチル（（３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル）メチル）カルバマート

【化３６】



10

３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－カルボニトリル（６．２２ｇ、４１．７mmol）のMeOH（１００mL）溶液に、（Boc）₂O（１３．６５ｇ、６２．６mmol）及びラネーニッケル（２．０ｇ）を加えた。混合物を２０～２５℃でH₂（４５psi）下で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により精製すると、tert-ブチル（（３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル）メチル）カルバマート（７．７ｇ、収率７２％）を与えた。

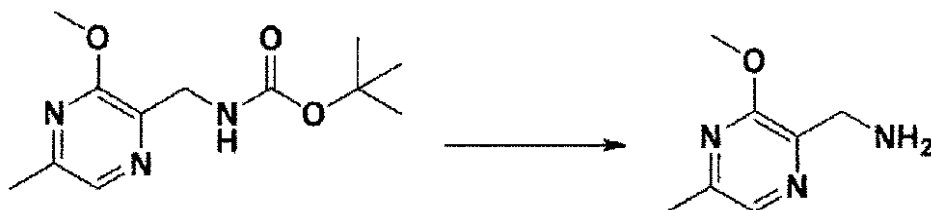
20

LC-MS：t_R＝０．７０min（方法１５），m/z＝２５４．０[M+H]⁺．

【０１８９】

（３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル）メタンアミン

【化３７】



30

tert-ブチル（（３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル）メチル）カルバマート（７．７ｇ、３０．３mmol）のTHF（５０mL）溶液に、TFA（２０mL）を加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を２M NaOH水溶液（２００mL）で希釈し、DCM（１００mL×２）で抽出した。有機層をブライン（５０mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、（３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル）メタンアミン（２．５ｇ、収率５４％）を与えた。

¹H NMR（CDCl₃ ４００MHz）： ７．９０（s，１H），３．９６（s，３H），３．９３（s，２H），２．４２（s，３H），１．６９（s，２H）．

40

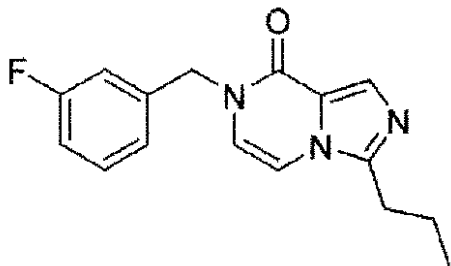
LC-MS：t_R＝０．７３min（方法１６），m/z＝１５４．２[M+H]⁺．

【０１９０】

式（I）の化合物：

実施例１

【化 3 8】



7-(3-フルオロベンジル)-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン： 10

3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(1.2 g、6.8 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、炭酸カリウム(1.4 g、10 mmol)及び1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン(1.54 g、8.13 mmol)を加えた。混合物を60~70℃で2時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物に水(75 mL)を加え、それを酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.5 g(78%)の7-(3-フルオロベンジル)-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オンが生じた。

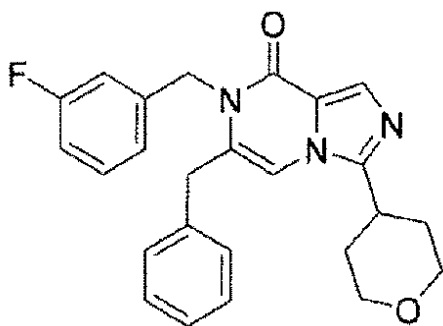
^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.70(s, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.17-7.09(m, 3H), 7.00(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 2.83(t, 2H), 1.75-1.66(m, 2H), 0.91(t, 3H). 20

LC-MS: (m/z) 286.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.19分

【0191】

実施例 2

【化 3 9】



6-ベンジル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン： 30

DMF(6 mL)中の6-ベンジル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200 mg、0.647 mmol)と、1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン(159 mg、840 μmol)と、炭酸カリウム(179 mg、1.29 mmol)の混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン(20 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を石油エーテルと酢酸エチル1:2で溶離する分取TLCにより精製すると、6-ベンジル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン80 mg(28%)が生じた。 40

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 7.97(s, 1H), 7.39-7.30(m, 4H), 7.17(d, $J=7.53$ Hz, 2H), 6.94-6.92(m, 2H), 6.83(d, $J=9.54$ Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 5.06 50

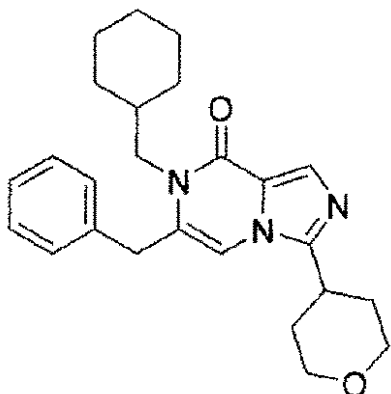
(s, 2H), 4.12 (d, J=12.05 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.89 (d, J=13.55 Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 418.2 (MH⁺) t_R (分, 方法3) = 2.69分

【0192】

実施例3

【化40】



10

6-ベンジル-7-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

20

DMF (10 mL) 中の6-ベンジル-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (60 mg、0.19 mmol) と、(ブロモメチル)シクロヘキサン (52 mg、0.29 mmol) と、炭酸カリウム (54 mg、0.39 mmol) の混合物を75℃で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で (in vacuo) 濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルと酢酸エチル1:2で溶離する分取TLCにより精製すると、6-ベンジル-7-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン15 mg (8.1%) が生じた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.87 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.34 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.11 (d, J=11.25 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.36 Hz, 2H), 3.54 (t, J=10.76 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.86 (d, J=13.94 Hz, 2H), 1.63-1.77 (m, 7H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H).

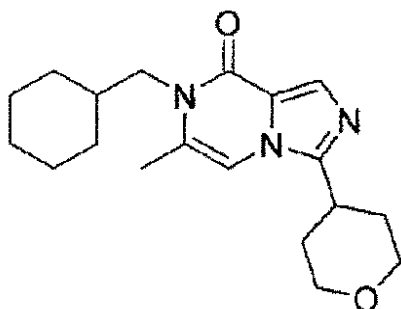
30

LC-MS: (m/z) 406.2 (MH⁺) t_R (分, 方法4) = 2.38分

【0193】

実施例4

【化41】



40

7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

50

イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

DMF (2 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (50 mg、0.21 mmol) と、(プロモメチル) シクロヘキサン (57 mg、0.32 mmol) と、炭酸カリウム (59 mg、0.43 mmol) の混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン 20 mg (28%) が生じた。

10

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.13 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.88 (d, $J=12.05$ Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 6H), 1.25-1.13 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H).

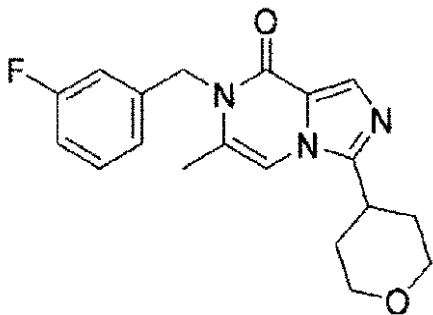
LC-MS: (m/z) 330.2 (MH⁺) t_R (分, 方法 3) = 2.49 分

【0194】

実施例 5

【化 42】

20



7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

30

DMF (2 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (50 mg、0.21 mmol) と、1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン (60 mg、0.32 mmol) と、K₂CO₃ (59 mg、0.43 mmol) の混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し水 (3×5 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン 20 mg (27%) を与えた。

40

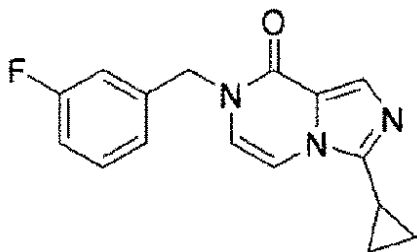
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.94 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.90 (d, $J=9.70$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14 (d, $J=10.14$ Hz, 2H), 3.59 (td, $J=11.69$, 1.76 Hz, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.90 (d, $J=13.45$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 342.2 (MH⁺) t_R (分, 方法 3) = 2.34 分

【0195】

実施例 6

【化 4 3】



3-シクロプロピル-7-(3-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン： 10

3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.71mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (355mg、2.57mmol)及び1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン(388mg、2.05mmol)を加えた。混合物を65℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製すると、3-シクロプロピル-7-(3-フルオロベンジル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン280mg(58%)が生じた。

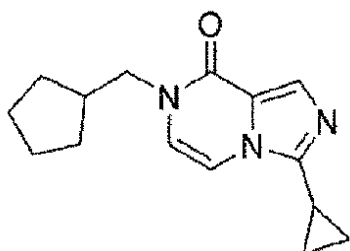
1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.59-7.56(m, 2H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.13-7.09(m, 3H), 6.98(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 2.29-2.24(m, 1H), 1.00-0.90(m, 4H). 20

LC-MS: (m/z) 284.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.23分

【0196】

実施例 7

【化 4 4】



30

7-(シクロペンチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン：

3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.71mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (355mg、2.57mmol)及び(プロモメチル)シクロペンタン(335mg、2.05mmol)を加えた。反応物を65℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(シクロペンチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン210mg(47%)が生じた。

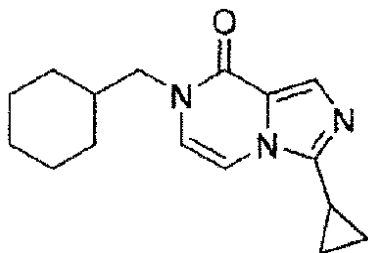
1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.53(s, 1H), 7.51(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.69(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.29-2.24(m, 2H), 1.58-1.45(m, 6H), 1.22-1.19(m, 2H), 1.00-0.89(m, 4H). 40

LC-MS: (m/z) 258.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.24分

【0197】

実施例 8

【化 4 5】



7-(シクロヘキシルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

10

3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.71mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (355mg、2.57mmol)及び(ブロモメチル)シクロヘキサン(363mg、2.05mmol)を加えた。反応物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(シクロヘキシルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン195mg(42%)が生じた。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.53-7.49(m, 2H), 6.84(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.59(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.27-2.25(m, 1H), 1.68-1.55(m, 6H), 1.10-0.89(m, 9H).

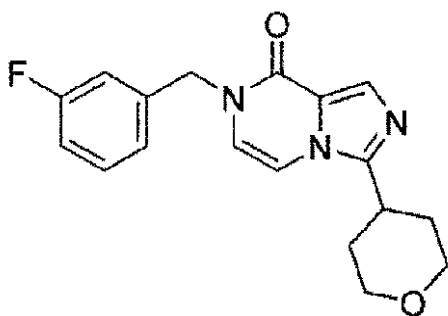
20

LC-MS: (m/z) 272.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.40分

【0198】

実施例 9

【化 4 6】



30

7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200mg、0.91mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (189mg、1.37mmol)及び1-(3-フルオロベンジル)-3-(ブロモメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(207mg、1.10mmol)を加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン190mg(64%)を与えた。

40

1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.68(s, 1H), 7.54(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.14-7.09(m, 3H), 6.99(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.99(s, 2H), 3.91-3.88(m, 2H), 3.48-3.42(m, 2H), 3.30-3.29(m, 1H), 1.81-1.73(m, 4H).

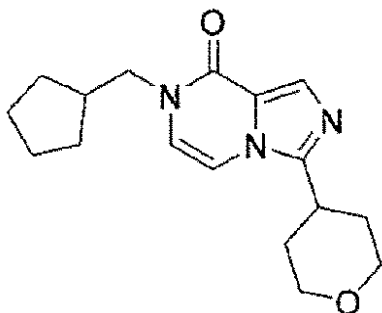
LC-MS: (m/z) 328.1 (MH^+) t_R (分, 方法1) = 1.92分

【0199】

実施例 10

50

【化 4 7】



10

7-(シクロペンチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(400mg、1.82mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (503mg、3.64mmol)及び(ブロモメチル)シクロペンタン(445mg、2.73mmol)を加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(シクロペンチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン290mg(53%)を与えた。

1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.62(s, 1H), 7.49(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.91-3.88(m, 2H), 3.69(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.48-3.43(m, 2H), 3.42-3.31(m, 1H), 2.27-2.24(m, 1H), 1.78-1.73(m, 4H), 1.58-1.44(m, 6H), 1.21-1.20(m, 2H).

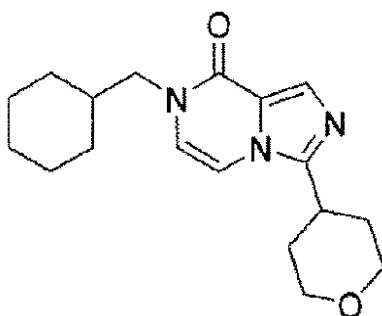
20

LC-MS: (m/z) 302.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.29分

【0200】

実施例 11

【化 4 8】



30

7-(シクロヘキシルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.37mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、 K_2CO_3 (379mg、2.74mmol)及び(ブロモメチル)シクロヘキサン(364mg、2.06mmol)を加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(シクロヘキシルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン240mg(55%)が生じた。

40

1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 7.62(s, 1H), 7.47(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.84(d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.91-3.88(m, 2H), 3.60(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.48-3.42(m,

50

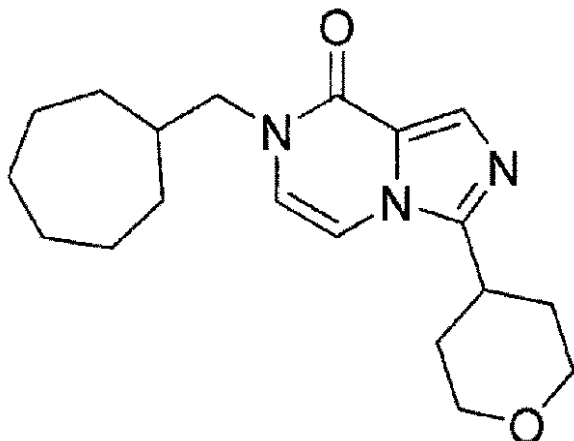
2 H), 3.30–3.29 (m, 1 H), 1.78–1.52 (m, 10 H), 1.10–1.06 (m, 3 H), 0.93–0.91 (m, 2 H).

LC-MS: (m/z) 316.2 (MH⁺) t_R (分, 方法3) = 2.44分.

【0201】

実施例12

【化49】



10

7-(シクロヘプチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

20

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.37mmol)の無水DMF(4mL)溶液に、K₂CO₃(568mg、4.11mmol)及びシクロヘプチルメチルメタンスルホナート(565mg、2.74mmol)を加えた。反応混合物を95℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(シクロヘプチルメチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン140mg(30%)を与えた。

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 7.62(s, 1H), 6.48(d, J=5.6Hz, 1H), 6.87(d, J=6.0Hz, 1H), 3.91–3.88(m, 2H), 3.59(d, J=7.6Hz, 2H), 3.48–3.42(m, 2H), 3.31–3.26(m, 1H), 1.90–1.73(m, 5H), 1.57–1.43(m, 10H), 1.13–1.11(m, 2H).

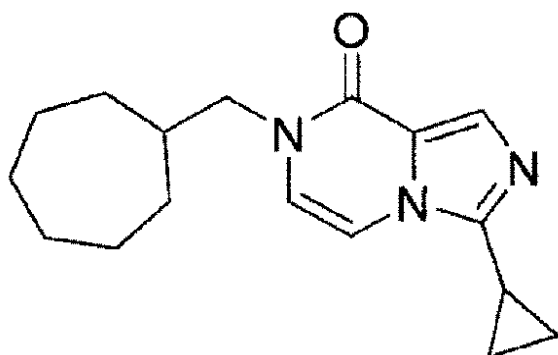
30

LC-MS: (m/z) 330.2 (MH⁺) t_R (分, 方法3) = 2.58分

【0202】

実施例13

【化50】



40

7-(シクロヘプチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300mg、1.71mmol)の無水DMF(4mL)溶液に、K₂CO₃(709mg、5.1

50

mmol) 及びシクロヘプチルメチルメタンスルホナート (706 mg、3.42 mmol) を加えた。反応混合物を 95℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 LC-MS により精製すると、7-(シクロヘプチルメチル)-3-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン 115 mg (24%) を与えた。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.55–7.52 (m, 2H), 6.89 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.32–2.27 (m, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.91–1.02 (m, 12H), 1.01–0.91 (m, 4H).

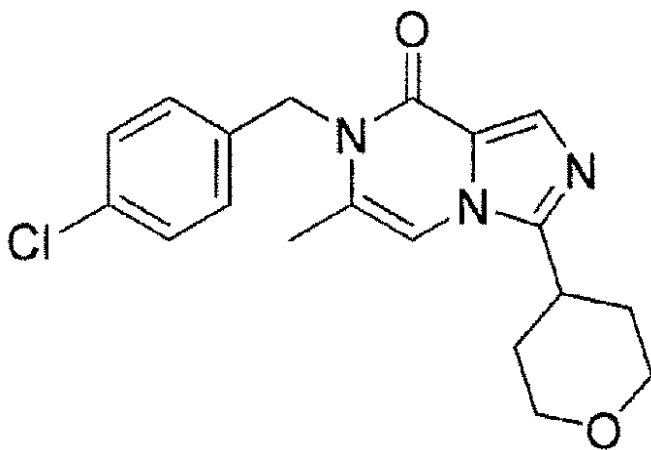
LC-MS: (m/z) 286.2 (MH^+) t_R (分, 方法 3) = 2.54 分.

【0203】

10

実施例 14

【化 51】



20

7-(4-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (2.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (132 mg、0.643 mmol) と、 Cs_2CO_3 (280 mg、0.857 mmol) の混合物を、70℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(4-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン 53 mg (34%) を与えた。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16–2.09 (m, 2H), 1.89 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).

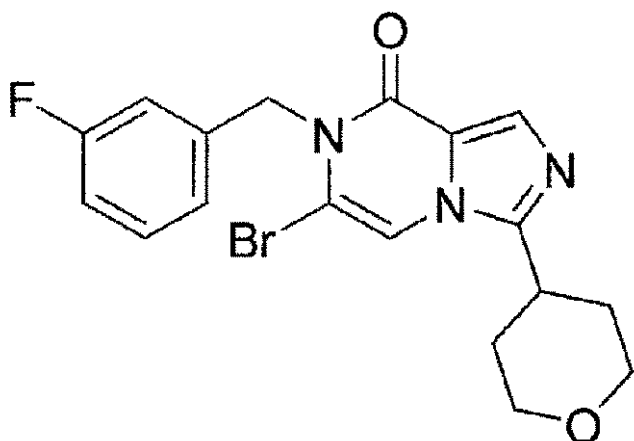
LC-MS: (m/z) 358.1 (MH^+) t_R (分, 方法 3) = 2.46 分

40

【0204】

実施例 15

【化 5 2】



10

6-ブロモ-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (2.0 mL) 中の 6-ブロモ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.335 mmol) と、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (95 mg、0.50 mmol) と、 K_2CO_3 (93 mg、0.67 mmol) の混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、6-ブロモ-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 30 mg (22%) を与えた。

20

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.13 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J=14.0$ Hz, 2H).

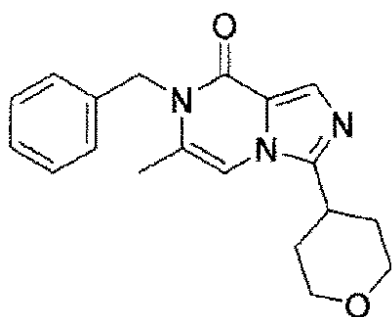
LC-MS: (m/z) 408.0 (MH^+) t_R (分, 方法 3) = 2.65 分

【0205】

実施例 16

30

【化 5 3】



40

7-ベンジル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (1.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、(ブロモメチル)ベンゼン (110 mg、0.643 mmol) と、 K_2CO_3 (119 mg、0.857 mmol) の混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-ベンジル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 39 mg (28%) が生じた。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.35-7.

50

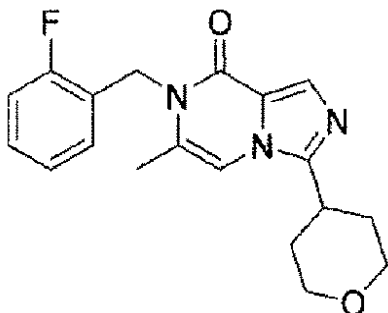
2.9 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.61–3.56 (m, 2H), 3.13–3.06 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15–2.08 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 324.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.25分

【0206】

実施例17

【化54】



10

7-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (2.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン (122 mg、0.643 mmol) と、 Cs_2CO_3 (279 mg、0.857 mmol) の混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(2-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 49 mg (33%) を与えた。

20

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.11–7.06 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.12–3.07 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H).

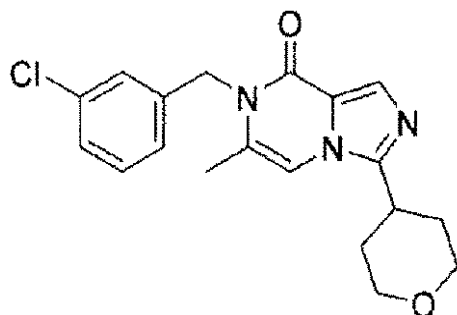
30

LC-MS: (m/z) 342.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.30分

【0207】

実施例18

【化55】



40

7-(3-クロロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (1.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン (132 mg、0.643 mmol)

50

）と、 K_2CO_3 （119mg、0.857mmol）の混合物を65℃で12時間撹拌した。混合物に Cs_2CO_3 （280mg、0.857mmol）を加え、反応物を80℃でさらに1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、7-（3-クロロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン49mg（32%）を与えた。

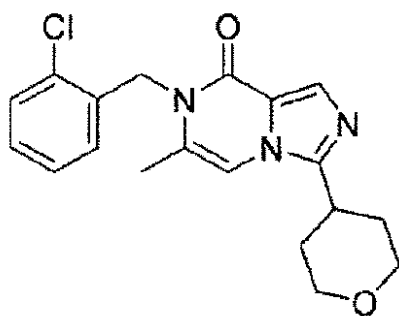
1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.92 (s, 1H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.87 (d, $J=12.0$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.44分

【0208】

実施例19

【化56】



7-（2-クロロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

DMF（2.0mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100mg、0.429mmol）と、1-（ブロモメチル）-2-クロロベンゼン（132mg、0.643mmol）と、 Cs_2CO_3 （279mg、0.857mmol）の混合物を80℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、7-（2-クロロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン55mg（36%）が生じた。

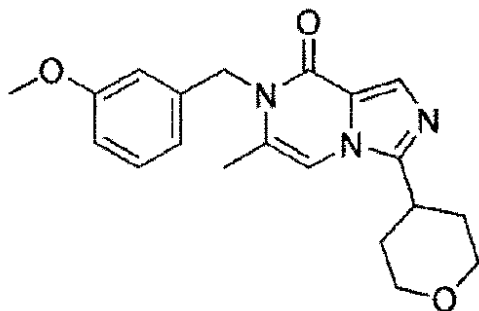
1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.95 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.14 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).

LC-MS: (m/z) 358.1 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.46分

【0209】

実施例20

【化 5 7】



10

7-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (1.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-3-メトキシベンゼン (129 mg、0.643 mmol) と、Cs₂CO₃ (280 mg、0.857 mmol) の混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 68 mg (45%) が生じた。

20

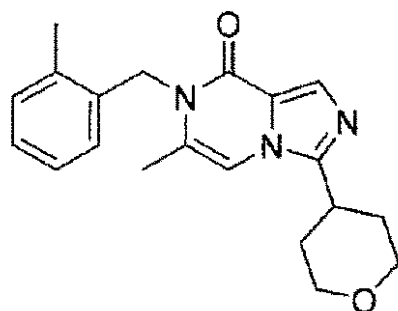
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.89 (d, J=13.2 Hz, 2H).
LC-MS: (m/z) 354.2 (MH⁺) t_R (分, 方法 3) = 2.28 分

【0210】

実施例 21

【化 5 8】

30



6-メチル-7-(2-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

40

DMF (2.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼン (119 mg、0.643 mmol) と、K₂CO₃ (119 mg、0.857 mmol) の混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。混合物に、Cs₂CO₃ (280 mg、0.86 mmol) をさらに加え、反応物を 70℃ でさらに 13 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、6-メチル-7-(2-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 23 mg (16%) を与えた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.21-7.

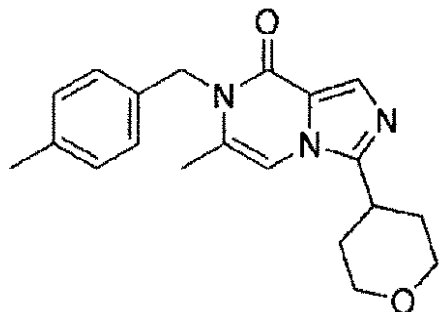
50

1.2 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.15 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.15–3.09 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).
LC-MS: (m/z) 338.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.37分

【0211】

実施例 22

【化59】



10

6-メチル-7-(4-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (2.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン (119 mg、0.643 mmol) と、 Cs_2CO_3 (280 mg、0.857 mmol) の混合物を 70℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、6-メチル-7-(4-メチルベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 68 mg (47%) を与えた。

20

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.14–7.09 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.11–3.06 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).

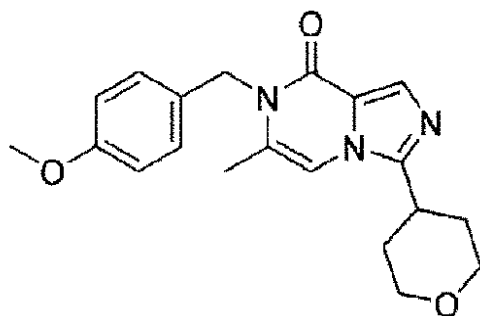
30

LC-MS: (m/z) 338.2 (MH^+) t_R (分, 方法3) = 2.41分

【0212】

実施例 23

【化60】



40

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (2.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.43 mmol) と、1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (129 mg、0.643 mmol)

50

）と、 Cs_2CO_3 （280mg、0.857mmol）の混合物を70℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン60mg（39%）を与えた。

^1H NMR（ CDCl_3 , 400MHz）： 7.93（s, 1H）, 7.17（d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H）, 6.86（d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H）, 6.73（s, 1H）, 5.17（s, 2H）, 4.13（d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H）, 3.79（s, 3H）, 3.58（t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H）, 3.11-3.05（m, 1H）, 2.21（s, 3H）, 2.18-2.08（m, 2H）, 1.88（d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H）.

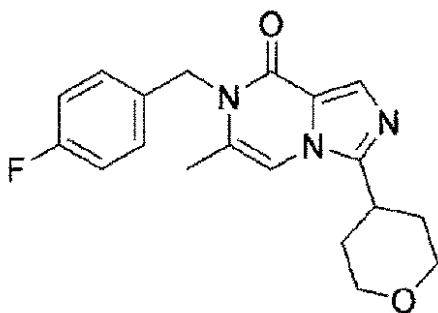
10

LC-MS：（ m/z ）354.2（ MH^+ ） t_R （分，方法3）=2.26分.

【0213】

実施例24

【化61】



20

7-（4-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン：

DMF（2.0mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100mg、0.429mmol）と、1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（122mg、0.643mmol）と、 Cs_2CO_3 （279mg、0.857mmol）の混合物を70℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、7-（4-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン30mg（21%）が生じた。

30

^1H NMR（ CDCl_3 , 400MHz）： 7.93（s, 1H）, 7.22-7.19（m, 2H）, 7.04-7.00（m, 2H）, 6.75（s, 1H）, 5.20（s, 2H）, 4.13（d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H）, 3.62-3.60（m, 2H）, 3.17-3.06（m, 1H）, 2.19（s, 3H）, 2.14-2.08（m, 2H）, 1.88（d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H）.

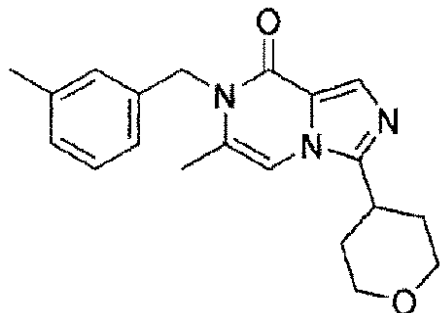
LC-MS：（ m/z ）342.1（ MH^+ ） t_R （分，方法3）=2.30分

40

【0214】

実施例25

【化 6 2】



10

6-メチル-7-(3-メチルベンジル)-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (1 mL) 中の 6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.429 mmol) と、1-(ブロモメチル)-3-メチルベンゼン (119 mg、0.643 mmol) と、 Cs_2CO_3 (280 mg、0.857 mmol) の混合物を 80℃ で 12 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、6-メチル-7-(3-メチルベンジル)-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン 62 mg (43%) を与えた。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.12–3.07 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.19–2.09 (m, 2H), 1.89 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).

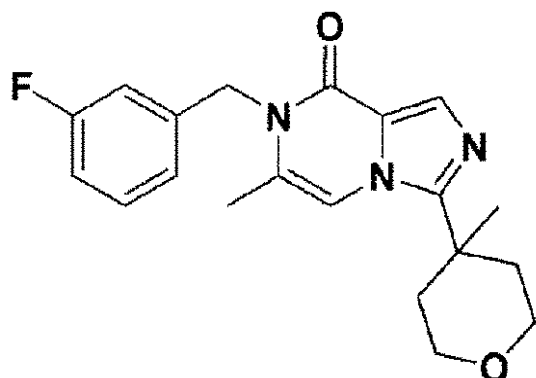
LC-MS: (m/z) 338.1 (MH^+) t_R (分, 方法 3) = 2.40 分.

【0215】

実施例 26:

【化 6 3】

30



40

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程 1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン (150 mg、0.98 mmol) 及び 4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (212 mg、1.5 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、HATU (670 mg、1.8 mmol) 及び Et_3N (198 mg、1.96 mmol) を加えた。混合物を 20～25℃ で 1 時間撹拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-4-メチルテ

50

トラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (250 mg、収率91%) を与えた。

【0216】

工程2: N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (300 mg、1.07 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、POCl₃ (660 mg、4.3 mmol) を加えた。溶液を80~90℃で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、DCM (50 mL) で希釈し、ゆっくりと水 (30 mL) に加えた。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、8-メトキシ-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (250 mg、収率89%) を与えた。

10

【0217】

工程3: 8-メトキシ-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (200 mg、0.77 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液に、2M HCl (水溶液) (10 mL) を加えた。溶液を80~90℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) に加え、DCM (100 mL×2) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (160 mg、収率68%) を与えた。

20

LC-MS: t_R = 0.89 min (方法10), m/z = 248.3 [M+H]⁺.

【0218】

工程4: 6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (200 mg、0.81 mmol) 及び1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン (183 mg、0.97 mmol) の無水DMF (5 mL) 溶液に、K₂CO₃ (168 mg、1.21 mmol) を加えた。混合物を60~70℃で16時間攪拌した。混合物を冷却し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:2) により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (90 mg、収率31%) を灰白色の固体として与えた。

30

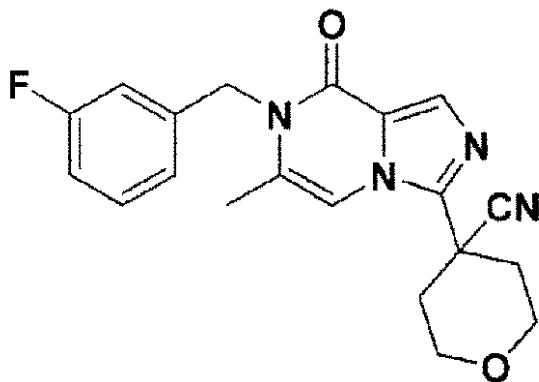
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.94 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 2.46 min (方法3), m/z = 356.2 [M+H]⁺.

【0219】

実施例27:

【化 6 4】



10

4-(7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(100mg、0.65mmol)及び4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(152mg、0.98mmol)のDCM(6mL)溶液に、HATU(447mg、1.18mmol)及びEt₃N(132mg、1.31mmol)を加えた。混合物を20~25℃で1時間攪拌した。混合物をDCM(30mL)で希釈し、水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製すると、4-シアノ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(100mg、収率53%)を与えた。

20

LC-MS: t_R=0.61min(方法2), m/z=290.9[M+H]⁺.

【0220】

工程2: 4-シアノ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(100mg、0.34mmol)のジオキサン(5mL)溶液にPOCl₃(330mg、2.15mmol)を加えた。溶液を80~90℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、ゆっくりと水(50mL)に加え、EtOAc(30mL×2)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4-(8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(80mg、収率85%)を与えた。

30

【0221】

工程3: 4-(8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(80mg、0.29mmol)のジオキサン(4mL)溶液に、2M HCl(水溶液)(2mL)を加えた。溶液を80~90℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)に加えた。混合物をDCM(50mL×2)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、真空中で濃縮すると、4-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(70mg、収率92%)を灰白色の固体として与えた。

40

LC-MS: t_R=0.98min(方法10), m/z=259.2[M+H]⁺.

【0222】

工程4: 4-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(70mg、0.27mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン(77mg、0.41mmol)及びK₂CO₃(75mg、0.54mmol)

50

）を加えた。混合物を70～80℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過した。濾液を分取LC-MSにより精製すると、4-（7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（65mg、収率65%）を与えた。

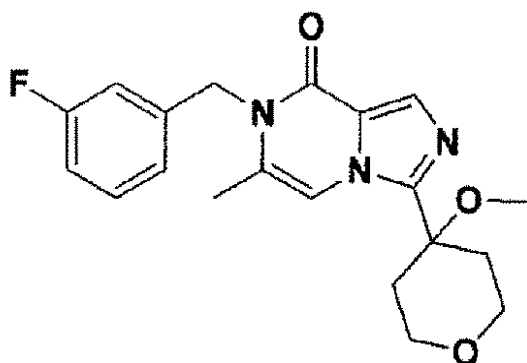
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.97 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

LC-MS: t_R = 2.69 min (方法3), m/z = 367.1 [M+H]⁺.

【0223】

実施例28:

【化65】



7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

工程1: 3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（500mg、2.2mmol）及び1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（497mg、2.6mmol）のDMF（5mL）溶液に、K₂CO₃（605mg、4.4mmol）を加えた。混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を水（20mL）で希釈し、EtOAc（10mL×3）で抽出した。合わせた（combine）有機層を水（10mL×2）で洗浄し；Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させると、3-ブロモ-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（420mg、収率57%）を与えた。

【0224】

工程2: 3-ブロモ-7-（3-フルオロベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（200mg、0.6mmol）のTHF（10mL）溶液に、n-BuLi（0.31mL、0.77mmol）を-78℃で加えた。混合物を-78℃で30分間攪拌した。テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（77mg、0.77mmol）を-78℃で加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液（0.5mL）でクエンチし、真空下で蒸発させた。残渣をDCM（20mL）に溶解させ、水（10mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をEtOAc（3mL）で洗浄し、濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥させると、7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100mg、収率47%）を与えた。

【0225】

工程3: 7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（80mg、0.22mmol）のTHF（5mL）溶液に、NaH（鉱油中60%、13.4mg、0.36mmol）を0℃で加えた。混合物を20℃で30分間攪拌した。ヨ

10

20

30

40

50

ウ化メチル (64 mg、0.45 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 20℃ で 11.5 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (0.5 mL) でクエンチし、真空下で蒸発させた。残渣を DCM (10 mL) に溶解させ、水 (4 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取 TLC (EtOAc) により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン (25 mg、収率 30%) を与えた。

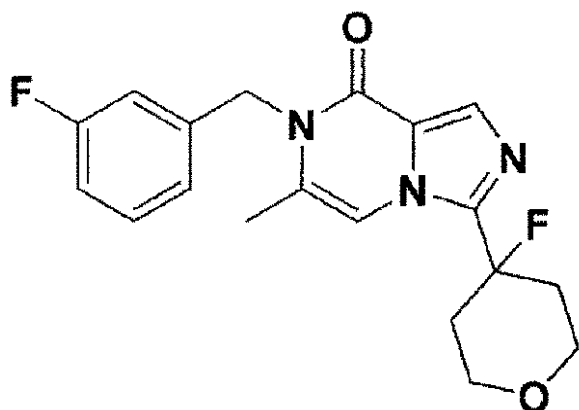
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0 Hz, J = 14.0 Hz, 1H), 7.03–6.92 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.91–3.80 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14–2.10 (m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.73 min (方法 3), m/z = 372.1 [M+H]⁺.

【0226】

実施例 29:

【化 66】



7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン:

工程 1: 3-ブromo-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、0.3 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 溶液に、n-BuLi (2.5 M、0.15 mL) (n-ヘキサン中 2.5 M) を滴加した。混合物を -78℃ で 0.5 時間攪拌した。次いで、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (45 mg、0.45 mmol) を混合物に加えた。混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) でクエンチした。混合物を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると粗生成物を与えた。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 1%~10% MeOH) により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン (40 mg、収率 38%) を与えた。

LC-MS: t_R = 0.671 min (方法 2), m/z = 358.1 [M+H]⁺.

【0227】

工程 2: 7-(3-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8(7H)-オン (40 mg、111.9 μmol) の乾燥 DCM (4 mL) 溶液に、DAST (三フッ化ジエチルアミノ硫黄) (28 mg、170 μmol) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を混合物に加えた。混合物を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると粗生成物を与えた。粗生成物を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) に

より精製すると、7-（3-フルオロベンジル）-3-（4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（12.83mg、収率32%）を与えた。

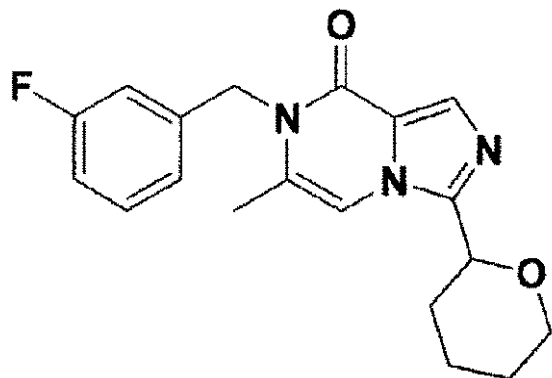
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7.93 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.92 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 4H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 5H).

LC-MS: $t_R=2.753\text{ min}$ (方法3), $m/z=360.1$ [$M+H$] $^+$.

【0228】

実施例30:

【化67】



7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン、立体異性体1及び2:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン（200mg、1.31mmol）のDCM（8mL）溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸（255mg、1.96mmol）及びHATU（894mg、2.35mmol）、 Et_3N （264mg、2.61mmol）を加えた。溶液を20~25℃で1時間攪拌した。混合物を水（30mL）で希釈し、DCM（40mL×2）で抽出した。有機層をブライン（20mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=1：1）により精製すると、N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド（250mg、収率72%）を与えた。LC-MS: $t_R=0.70\text{ min}$ (方法2), $m/z=266.2$ [$M+H$] $^+$

【0229】

工程2: N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド（250mg、0.94mmol）のジオキサン（8mL）溶液に、 POCl_3 （480mg、3.13mmol）を加えた。溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCM（50mL）で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液（水溶液）（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、8-メトキシ-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン（200mg、収率86%）を与えた。

【0230】

工程3: 8-メトキシ-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン（270mg、1.09mmol）のジオキサン（8mL）溶液に、2M HCl （水溶液）（4mL）を加えた。溶液を90℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液（50mL）に加えた。混合物をDCM（50mL×2）で抽出した。有機層をブライン（50mL）で洗浄し、真空中で濃縮すると、6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）イミダゾ[1

, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (200 mg、収率79%) を与えた。

【0231】

工程4: 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (200 mg、0.86 mmol) の無水DMF (10 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (237 mg、1.71 mmol) 及び1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (243 mg、1.29 mmol) を加えた。混合物を80℃で24時間攪拌した。混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (130 mg、収率44%) を与えた。

10

【0232】

工程5: 7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (130 mg、380.8 μ mol) をSFCにより精製した。

【0233】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン、立体異性体1 (35 mg、収率27%) が得られた。

1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.91 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.76 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.74-1.68 (m, 3H).

20

LC-MS: t_R = 2.33 min (方法3), m/z = 342.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.478 min, ee% = 99.90%. $D^{20} + 16.00$ (c = 0.10, CHCl₃).

【0234】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン、立体異性体2 (33 mg、収率: 35%) が得られた。

30

1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.77 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.74-1.68 (m, 3H).

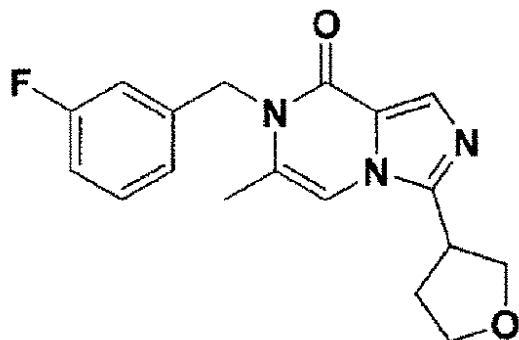
LC-MS: t_R = 2.33 min (方法3), m/z = 342.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.789 min, ee% = 98.92%. $D^{20} - 23.33$ (c = 0.10, CHCl₃).

40

【0235】

実施例31:

【化 6 8】



10

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体(stereoisomer)1及び2:

工程1:(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(200mg、1.3mmol)の乾燥DCM(10mL)溶液に、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸(228mg、2.0mmol)、Et₃N(265mg、2.6mmol)及びHATU(747mg、2.0mmol)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。水(10mL)を混合物に加えた。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると粗生成物を与えた。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中10%~100%酢酸エチル)により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(200mg、収率61%)を与えた。

20

【0236】

工程2:N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(300mg、1.19mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、POCl₃(366mg、2.39mmol)を加えた。混合物を90℃で2時間加熱した。混合物を15℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液によりpH=8に調整した。水層をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、8-メトキシ-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(300mg)を与えた。

30

【0237】

工程3:8-メトキシ-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(300mg、1.29mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、2N HCl(2mL)を加えた。混合物を90℃で1時間加熱した。混合物を15℃に冷却し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(210mg、収率74%)を与えた。

40

【0238】

工程4:6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200mg、912.24μmol)の乾燥DMF(5mL)溶液に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(259mg、1.37mmol)及びK₂CO₃(252mg、1.82mmol)を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCM(20mL)及びH₂O(10mL)に溶解させた。水層をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると粗生成物を与えた。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中10%~100%酢酸エチル)により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-

50

6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(40mg、収率13%)を与えた。

【0239】

工程5: 7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(40mg、122.2μmol)をSFCにより精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1(16.43mg、収率41%)を与えた。

^1H NMR(CDCl₃ 400MHz): 7.90(s, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.89(d, J=9.2Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.19-4.17(m, 1H), 4.12-4.09(m, 1H), 4.05-3.95(m, 2H), 3.66-3.62(m, 1H), 2.40(q, J=7.2Hz, 2H), 2.16(s, 3H). LC-MS: t_R =1.964min(方法3), m/z =328.0[M+H]⁺. SFC: t_R =4.503min, ee%=99.8%; $D^{20}+14.7$ (c=0.10, DCM).

10

【0240】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体2(15.58mg、収率38%)。

20

^1H NMR(CDCl₃ 400MHz): 7.90(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 6.98-6.92(m, 2H), 6.89(d, J=9.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.19(t, J=8.4Hz, 1H), 4.11-4.09(m, 1H), 4.05-4.03(m, 1H), 3.97-3.95(m, 1H), 3.66-3.62(m, 1H), 2.38(q, J=7.6Hz, 2H), 2.16(s, 3H).

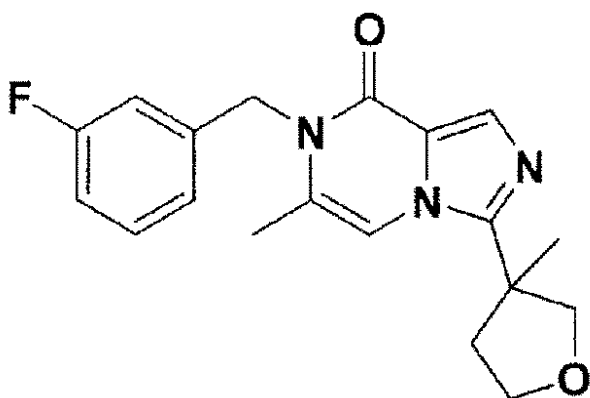
LC-MS: t_R =1.957min(方法3), m/z =328.0[M+H]⁺. SFC: t_R =4.779min, ee%=96%; $D^{20}-14.0$ (c=0.10, DCM).

30

【0241】

実施例32:

【化69】



40

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1及び2:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(200mg、1.3mmol)のDCM(6mL)溶液に、3-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(255mg、1.9mmol)及びHATU(894mg、2.4mmol)、Et₃N(264mg、2.6mmol)を加えた。溶液を20~25℃で1時間攪拌した。水(40mL)を加え、混合物をDCM(40mL×2)で抽出した。有機層をブ

50

ライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (300 mg、収率 67%、純度 78%) を与えた。

【0242】

工程 2：N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (400 mg、1.5 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液に、 POCl_3 (880 mg、5.7 mmol) を加えた。溶液を 80~90℃ で 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、8-メトキシ-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (350 mg、収率 94%) を与えた。

【0243】

工程 3：8-メトキシ-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (300 mg、1.2 mmol) のジオキサン (8 mL) 溶液に、2M HCl (水溶液) (4 mL) を加えた。溶液 80~90℃ で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) に加えた。混合物を DCM (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、真空中で濃縮すると、6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (260 mg、収率 92%) を与えた。

【0244】

工程 4：6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (260 mg、1.1 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (308 mg、2.2 mmol) 及び 1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (316 mg、1.7 mmol) を与えた。混合物を 70~80℃ で 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、7-((3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (160 mg、収率 42%) を与えた。

【0245】

工程 5：7-((3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (160 mg、0.47 mmol) を SFC により分離すると、7-((3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン、立体異性体 1 (37 mg、収率 23%) 灰白色の固体として与えた。 ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 7.88 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), . LC-MS : $t_R = 2.47$ min (方法 3), $m/z = 342.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺. SFC : $t_R = 4.91$ min, $ee\% > 99\%$. $D^{20} = +5.0$ ($c = 0.10$, MeOH).

【0246】

灰白色の固体としての 7-((3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン、立体異性体 2 (44 mg、収率 27%)。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 7.82 (s, 1H), 7.24-7.

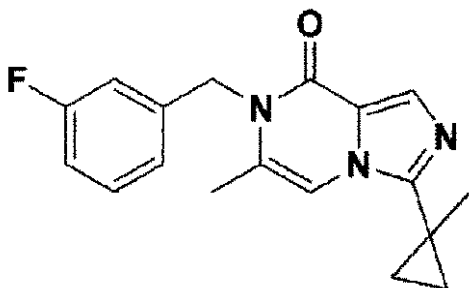
2.0 (m, 1H), 6.94–6.82 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.01–3.99 (m, 1H), 3.96–3.92 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09–2.04 (m, 1H), 1.54 (s, 3H).
 LC-MS: $t_R = 2.47$ min (方法3), $m/z = 342.1$ $[M+H]^+$.
 SFC: $t_R = 5.33$ min, $ee\% > 99\%$. $D^{20} = -3.0$ ($c = 0.10$, MeOH).

【0247】

実施例33:

【化70】

10



7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

20

工程1: 1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (500 mg、4.99 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、 $(COCl)_2$ (3.17 g、24.95 mmol) を加えた。溶液を40℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、1-メチルシクロプロパン-1-カルボニルクロリド (500 mg、収率85%) を与えた。

【0248】

工程2: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン (100 mg、0.65 mmol) の無水DCM (3 mL) 溶液を0℃に冷却した。次いで、1-メチルシクロプロパン-1-カルボニルクロリド (100 mg、0.85 mmol) の無水DCM (2 mL) 溶液を滴加し、0℃で15分間攪拌した。混合物をDCM (20 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮すると、N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (120 mg、収率78%) を与えた。

30

LC-MS: $t_R = 0.66$ min (方法2), $m/z = 236.1$ $[M+H]^+$.

【0249】

工程3: N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (120 mg、0.51 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、POCl₃ (590 mg、3.85 mmol) を加えた。溶液を80～90℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、ゆっくりと水 (50 mL) に加え、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、8-メトキシ-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン (80 mg、収率72%) を与えた。

40

【0250】

工程4: 8-メトキシ-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン (80 mg、0.37 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、2M HCl (水溶液) (2 mL) を加えた。溶液を80～90℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) に加えた。混合物をDCM (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、真空中で濃縮すると、6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (70 mg、収率94%) を与えた。

50

【0251】

工程5：6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(70mg、0.34mmol)の無水DMF(4mL)溶液に、1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン(98mg、0.52mmol)及び K_2CO_3 (95mg、0.69mmol)を加えた。混合物を70~80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過した。濾液を分取LC-MSにより精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(35mg、収率32%)を与えた。

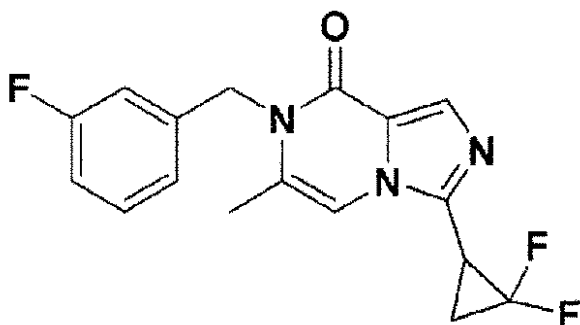
1H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.84(s, 1H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.01-6.89(m, 4H), 5.23(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.11-1.09(m, 2H), 0.88-0.85(m, 2H).

LC-MS: t_R = 2.34min(方法3), m/z = 312.1 [M+H]⁺.

【0252】

実施例34:

【化71】



3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1:(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(100mg、0.65mmol)のDCM(5mL)溶液に、2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(120mg、0.98mmol)及びHATU(447mg、1.18mmol)、Et₃N(132mg、1.31mmol)を加えた。溶液を20~25℃で1時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(30mL×2)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製すると、2,2-ジフルオロ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(200mg、収率89%、純度75%)を与えた。

【0253】

工程2。2,2-ジフルオロ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(200mg、0.58mmol、純度75%)のジオキサン(5mL)溶液に、POCl₃(1.12g、7.3mmol)を加えた。溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCM(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(水溶液)(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン(120mg、収率86%)を与えた。

【0254】

工程3:3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン(120mg、0.50mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、2M HCl(水溶液)(3mL)を加えた。溶液を80℃で1時間攪拌した。

混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) に加えた。混合物を DCM (50 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、真空中で濃縮すると、3-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (100 mg、収率 89%) を与えた。

LC-MS: $t_R = 0.94 \text{ min}$ (方法 10), $m/z = 226.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0255】

工程 4: 3-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (100 mg、0.44 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (123 mg、0.89 mmol) 及び 1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (126 mg、0.67 mmol) を加えた。混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過した。濾液を分取 LC-MS により精製すると、3-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (40 mg、収率 27%) を白色の固体として与えた。

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.90 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.98-6.84 (m, 4H), 5.28-5.16 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.04 (m, 1H).

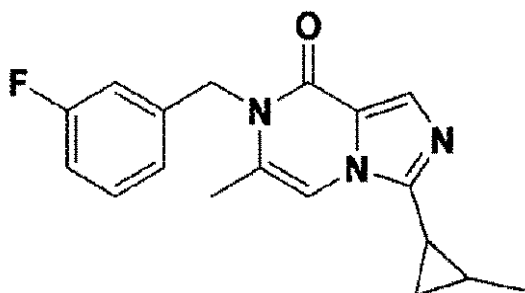
LC-MS: $t_R = 2.67 \text{ min}$ (方法 3), $m/z = 334.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【0256】

実施例 35:

【化 72】



30

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン、立体異性体 1、2、3、及び 4:

工程 1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン (100 mg、652.8 μmol) 及び 2-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (98 mg、979.2 μmol) の DCM (5 mL) 溶液に、HATU (446.8 mg、1.2 mmol) 及びトリエチルアミン (132.1 mg、1.3 mmol) を加えた。混合物を 24°C で 16 時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (15 mL) で洗浄した。水層を DCM (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (酢酸エチル) により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (150 mg、収率 95%) を与えた。

40

【0257】

工程 2: N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (150 mg、636 μmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、 POCl_3 (400 mg、2.6 mmol) を加えた。混合物を 90°C で 2 時間攪拌した。混合物を 25°C に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、酢酸エチル (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の 8-メトキシ-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (130 mg、収率 94%)

50

）を与えた。この粗生成物を次の工程に直接使用した。

【0258】

工程3：ジオキサン（5 mL）とHCl（2 M、2 mL）中の8-メトキシ-6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン（120 mg、552.3 μmol ）の溶液を80℃で1時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100 mg、収率89%）を与えた。この粗生成物を次の工程に直接使用した。

10

【0259】

工程4：6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100 mg、492.0 μmol ）及び1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（139.5 mg、738.0 μmol ）のDMF（5 mL）溶液に、K₂CO₃（136 mg、984 μmol ）を加えた。混合物を60～70℃で16時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0%～50%酢酸エチルの溶離液）により精製すると、7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（80 mg、収率52%）を与えた。

20

【0260】

工程5：7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（100 mg、321.2 μmol ）をSFCにより精製した。

【0261】

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン、立体異性体1（35 mg、収率27%）が得られた。

30

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 7.83 (s, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 6.91–6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.59–1.55 (m, 1H), 1.54–1.50 (m, 1H), 1.35–1.30 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89–0.88 (m, 1H).

LC-MS : t_R = 2.03 min (方法3), m/z = 312.1 [M+H]⁺. SFC : t_R = 4.466 min, ee% > 99%. ^D₂O + 29.3 (c = 0.10, CHCl₃).

【0262】

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン、立体異性体2（26 mg、収率26%）が得られた。

40

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 7.84 (s, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.90–6.89 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.62–1.60 (m, 1H), 1.55–1.53 (m, 1H), 1.36–1.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91–0.89 (m, 1H).

LC-MS : t_R = 2.02 min (方法3), m/z = 312.1 [M+H]⁺. SFC : t_R = 5.227 min, ee% > 99%. ^D₂O – 15.0 (c = 0.10, CHCl₃).

【0263】

50

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体3(8.0mg、収率8%)が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 400MHz): 7.89 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 4H), 5.29 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.91 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H).

LC-MS: $t_R=1.98\text{min}$ (方法3), $m/z=312.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R=6.995\text{min}$, $ee\%>99\%$. $\text{D}^{20}+37.0$ ($c=0.10$, CHCl_3).

【0264】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体4(9.0mg、収率9%)が得られた。

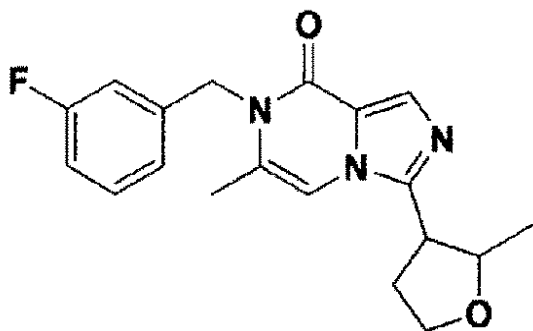
^1H NMR (CDCl_3 400MHz): 7.86 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 4H), 5.27 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.91 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H).

LC-MS: $t_R=1.98\text{min}$ (方法3), $m/z=312.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: $t_R=8.704\text{min}$, $ee\%>99\%$. $\text{D}^{20}-66.7$ ($c=0.10$, CHCl_3).

【0265】

実施例36:

【化73】



7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1、2、3、及び4:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(300mg、2.0mmol)、2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(382mg、2.9mmol)のDCM(10mL)溶液に、HATU(1.3g、3.5mmol)及びトリエチルアミン(396mg、3.9mmol)を加えた。混合物を24℃で16時間攪拌した。混合物をDCM(30mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。水層をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0%~70%酢酸エチル)により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(350mg、収率62%)を与えた。

【0266】

工程2: N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチ

ルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド (350 mg、1.3 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、 POCl_3 (720 mg、4.7 mmol) を加えた。混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の 8-メトキシ-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (320 mg) を与えた。粗製物を次の工程に直接使用した。

【0267】

工程 3：ジオキサン (5 mL) と HCl (2 M、2 mL) 中の 8-メトキシ-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン (320 mg、1.3 mmol) の溶液を、80 ~ 90 °C で 21.5 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、 DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の 6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (300 mg) を与えた。粗生成物を次の工程に直接使用した。

【0268】

工程 4：6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (250 mg、1.1 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (304 mg、1.6 mmol) 及び K_2CO_3 (296 mg、2.1 mmol) を加えた。混合物を 60 ~ 70 °C で 16 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 30 % 酢酸エチルの溶離液) により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (170 mg、収率 47 %) を与えた。

【0269】

工程 5：7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (220 mg、644 μmol) を SFC により精製した。

【0270】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン、立体異性体 1 (20 mg、収率 9 %)。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz 400 MHz) : 7.95 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H).

LC-MS : $t_R = 2.12 \text{ min}$ (方法 3), $m/z = 342.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

SFC : $t_R = 4.812 \text{ min}$, $ee \% > 99\%$. $^2_0 - 24.3$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

【0271】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン、立体異性体 2 (10 mg、収率 5 %)。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 7.93 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3

10

20

30

40

50

. 10-3.03 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.07 min (方法3), m/z = 342.1 [M+H]⁺.

SFC: t_R = 5.088 min, ee% = 97.9%. $D^{20} + 10.3$ (c = 0.10, CHCl₃).

【0272】

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体3 (38.0 mg、収率17%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.02 min (方法3), m/z = 342.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.516 min, ee% > 99%. $D^{20} + 46.3$ (c = 0.10, CHCl₃).

【0273】

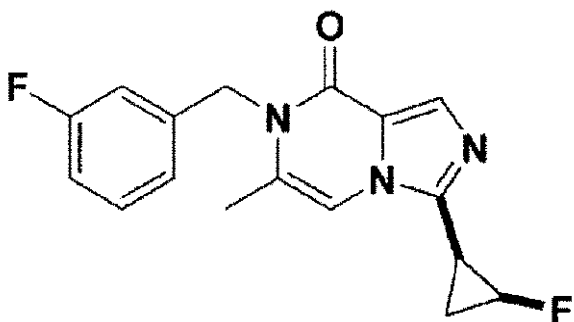
7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体4 (30.0 mg、収率14%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.29 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 1.98 min (方法3), m/z = 342.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 6.304 min, ee% > 99%. $D^{20} - 47.0$ (c = 0.10, CHCl₃).

【0274】

実施例37:

【化74】



7-(3-フルオロベンジル)-3-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1及び2:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (400 mg、2.1 mmol) 及びトリエチルアミン (662 mg、6.5 mmol) のDCM (8 mL) 溶液を0℃に冷却した。2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニルクロリド (251 mg、2.1 mmol) を滴加し、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC

10

20

30

40

50

(石油エーテル：酢酸エチル＝１：１)により精製すると、シス－２－フルオロ－N－(３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボキサミド(２００mg、収率４０％)及び(１S, ２R)－２－フルオロ－N－((３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボキサミド(２００mg、収率４０％)を全て与えた。

【０２７５】

工程２：シス－２－フルオロ－N－((３－メトキシ－５－メチルピラジン－２－イル)メチル)シクロプロパン－１－カルボキサミド(２６０mg、１．１mmol)のジオキササン(１０mL)溶液に、POCl₃(５００mg、３．３mmol)を加えた。溶液を８０～９０℃で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃(３０mL)で希釈し、DCM(５０mL×２)で抽出した。有機層をブライン(３０mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－８－メトキシ－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン(２２０mg、収率９１％)を与えた。

【０２７６】

工程３：２N HCl(水溶液)(５mL)とジオキササン(１０mL)中の３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－８－メトキシ－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン(２２０mg、９９４μmol)の溶液を８０～９０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をNaHCO₃(水溶液)(３０mL)で希釈し、DCM(３０mL×３)で抽出した。有機層をブライン(３０mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン(２００mg、収率９７％)を与えた。

【０２７７】

工程４：３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン(２００mg、９６５μmol)の無水DMF(１０mL)溶液に、K₂CO₃(１３３mg、９６５μmol)及び１－(ブロモメチル)－３－フルオロベンゼン(２７４mg、１．５mmol)を加えた。混合物を６０～７０℃で１６時間及び８０℃で２１時間撹拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を分取LC-MSにより精製すると、７－(３－フルオロベンジル)－３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン(８０mg、収率２６％)を与えた。

【０２７８】

工程５：７－(３－フルオロベンジル)－３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン(８０mg、２５３μmol)をSFCにより分離した。

【０２７９】

７－(３－フルオロベンジル)－３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン、立体異性体１(２５mg、収率３０％)。

¹H NMR(CDCl₃ Varian_H_400MHz): 7.92(s, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 7.00-6.88(m, 4H), 5.29-5.15(m, 2H), 5.02-4.84(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.12-1.99(m, 2H), 1.44-1.25(m, 1H)。

LC-MS: t_R = 2.00min(方法８), m/z = 316.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 6.53min, ee% > 99%. ^D₂⁰ - 84.00(c = 0.10, MeOH)。

【０２８０】

７－(３－フルオロベンジル)－３－(シス－２－フルオロシクロプロピル)－６－メチルイミダゾ[１，５－a]ピラジン－８(７H)－オン、立体異性体２(１５mg、収

10

20

30

40

50

率 18%)。¹H NMR (CDCl₃, Varian_H_400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 4H), 5.31–5.17 (m, 2H), 5.04–4.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 2H), 1.46–1.42 (m, 1H)。

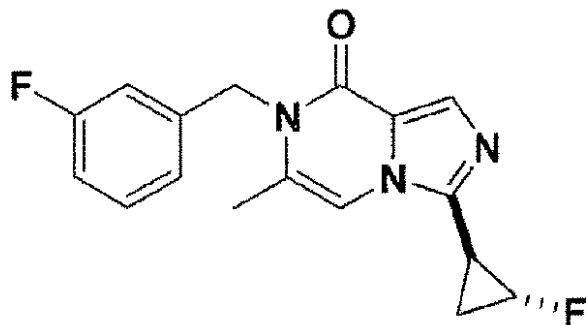
LC-MS: t_R = 1.99 min (方法 8), m/z = 316.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.06 min, ee% > 99%. D²O + 75.00 (c = 0.10, MeOH)。

【0281】

実施例 38:

【化 75】

10



7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体 1 及び 2: 20

工程 1: トランス-2-フルオロ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (280 mg、1.1 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液に、POCl₃ (540 mg、3.5 mmol) を加えた。溶液を 80~90℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、NaHCO₃ (30 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン (240 mg、収率 93%) を与えた。

【0282】

30

工程 2: 2N HCl (水溶液) (5 mL) とジオキサン (10 mL) 中の 3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン (240 mg、1.1 mmol) の溶液を 80~90℃で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を NaHCO₃ (水溶液) (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (220 mg、収率 98%) を与えた。

【0283】

工程 3: 3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (220 mg、1.1 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液に、K₂CO₃ (293 mg、2.1 mmol) 及び 1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン (300 mg、1.6 mmol) を加えた。混合物を、60~70℃で 16 時間及び 80℃で 21 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を分取 LC-MS により精製すると、7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (250 mg、収率 77%) を与えた。 40

【0284】

工程 4: 7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (250 mg、7 50

93 μmol) を SFC により分離した。

【0285】

7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1(15mg、収率17%)。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7.81 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.01-4.84 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H)。

LC-MS: t_R = 2.24 min (方法8), m/z = 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: t_R = 2.83 min, ee% > 99%. $D^{20} + 29.00$ (c = 0.10, MeOH).

10

【0286】

7-(3-フルオロベンジル)-3-(トランス-2-フルオロシクロプロピル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体2(45mg、収率17%)。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7.81 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.01-4.84 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H)。

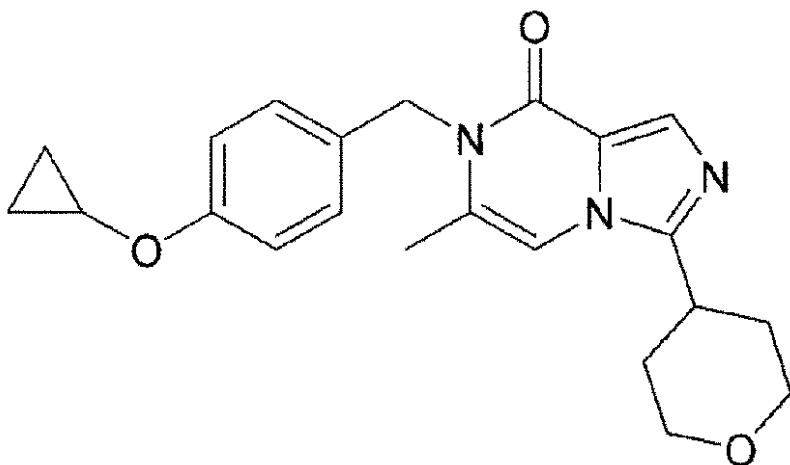
20

LC-MS: t_R = 2.23 min (方法8), m/z = 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: t_R = 3.69 min, ee% > 99%. $D^{20} - 31$ (c = 0.10, MeOH).

【0287】

実施例39:

【化76】



30

7-(4-シクロプロポキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

40

工程1: 1-ブロモ-4-シクロプロポキシベンゼン(900mg、4.22mmol)のTHF(20mL、無水)溶液に、*n*-BuLi(2.5M、2.6mL)を-78℃で加え、 N_2 下で-78℃で2時間攪拌した。次いで、そこに、DMF(926mg、12.66mmol、無水)を-78℃で滴加し、それを2時間攪拌した。溶液を-78℃で NH_4Cl (水溶液1mL)によりクエンチし、0℃で0.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(30mL)で希釈し、ブライン(3×15mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、4-シクロプロポキシベンズアルデヒド(700mg)を与えた。LC-MS: t_R = 0.800 min (方法2),

50

$m/z = 162.8 [M+H]^+$.

【0288】

工程2：4-シクロプロポキシベンズアルデヒド（700mg）のMeOH（15mL、無水）溶液に、 $NaBH_4$ （319mg、8.44mmol）に0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液（水溶液0.5mL）でクエンチした。混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1、1／1）により精製すると、（4-シクロプロポキシフェニル）メタノール（540mg、収率78%）を与えた。

【0289】

工程3：（4-シクロプロポキシフェニル）メタノール（500mg、3.1mmol）及び Et_3N （617mg、6.1mmol）の無水DCM（10mL）溶液を0℃に冷却し、次いで $MsCl$ （1.41g、12.3mmol）を滴加した。溶液を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水（50mL）で希釈し、DCM（50mL×2）で抽出した。有機層をブライン（30mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4-シクロプロポキシベンジルメタンスルホナート（600mg、収率81%）を与えた。

【0290】

工程4：DMF（6.0mL、無水）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（250mg、1.07mmol）と、4-シクロプロポキシベンジルメタンスルホナート（311mg、1.28mmol）と、 Cs_2CO_3 （698mg、2.14mmol）の混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1、0／1）により精製すると、7-（4-シクロプロポキシベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（320mg、収率77%）を与えた。

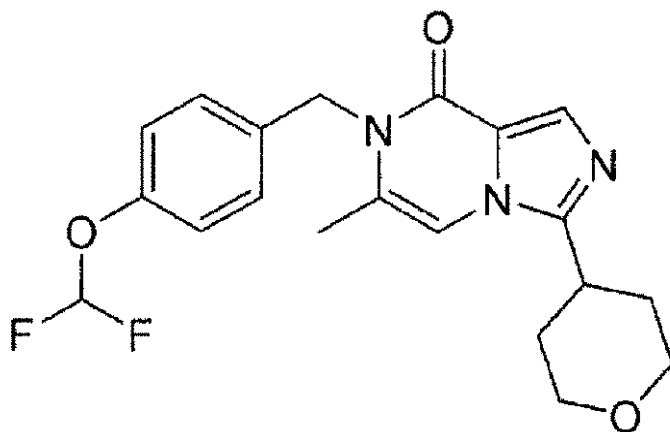
1H NMR（ $CDCl_3$, 400MHz）： 7.92（s, 1H）, 7.15（d, $J=8.8Hz$, 2H）, 6.99（d, $J=8.8Hz$, 2H）, 6.73（s, 1H）, 5.17（s, 2H）, 4.12（d, $J=10.4Hz$, 2H）, 3.71-3.69（m, 1H）, 3.67-3.55（m, 2H）, 3.09-3.07（m, 1H）, 2.21（s, 3H）, 2.18-2.03（m, 2H）, 1.88（d, $J=13.2Hz$, 2H）, 0.79-0.71（m, 4H）.

LC-MS： $t_R = 2.154min$ （方法3）, $m/z = 380.1 [M+H]^+$.

【0291】

実施例40：

【化77】



7-（4-（ジフルオロメトキシ）ベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン

DMF (50 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(400 mg、1.7 mmol)と、1-(プロモメチル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン(608 mg、2.6 mmol)と、Cs₂CO₃(1.11 g、3.4 mmol)の混合物を 60℃で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5：1～0：1)により精製すると、7-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(360 mg、収率：52%)を与えた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.91 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.46 (t, J=73.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.56 (td, J=12.0, 2.0 Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 5H), 1.86 (d, J=13.2 Hz, 2H).

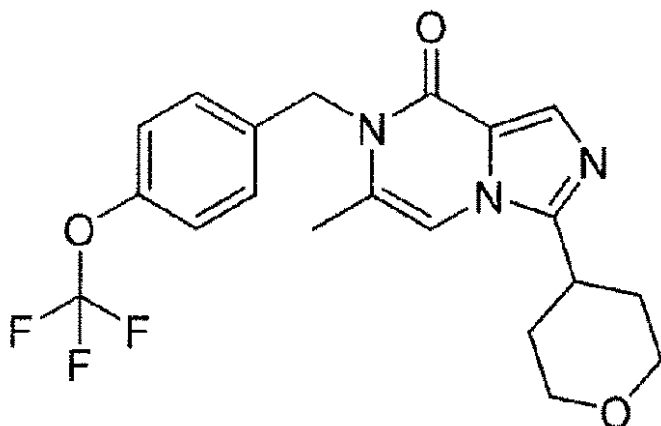
10

LC-MS : t_R = 1.85 min (方法 3), m/z = 390.1 [M+H]⁺.

【0292】

実施例 41 :

【化 78】



20

30

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン :

DMF (50 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(400 mg、1.7 mmol)と、1-(プロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(654 mg、2.6 mmol)と、Cs₂CO₃(1.11 g、3.4 mmol)の混合物を 60℃で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5：1～0：1)により精製すると、6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(300 mg、収率：41%)を与えた。

40

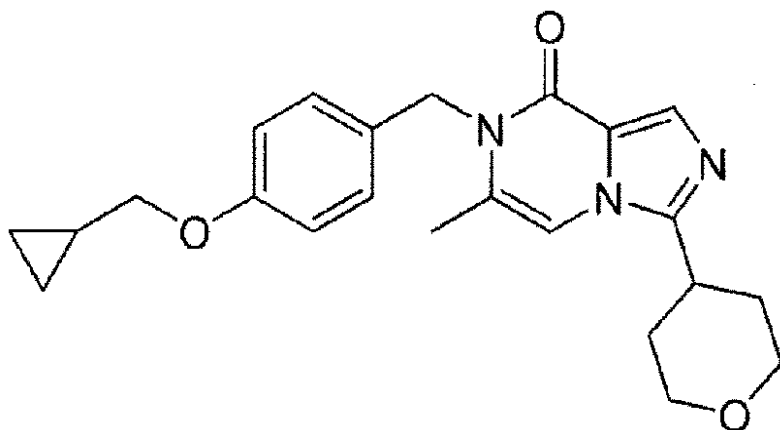
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.91 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.11 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.56 (td, J=11.2, 2.0 Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 5H), 1.86 (d, J=13.6 Hz, 2H).

LC-MS : t_R = 2.05 min (方法 3), m/z = 408.1 [M+H]⁺.

【0293】

実施例 42 :

【化 79】



10

7-(4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: DMF (10.0 mL、無水) 中の4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.0 g、8.19 mmol) と、(プロモメチル)シクロプロパン (1.33 g、9.83 mmol) と、 K_2CO_3 (2.26 g、16.38 mmol) の混合物を20℃で12時間撹拌した。溶液を水 (20 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL×1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、1/1) により精製すると、4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアルデヒド (1.3 g、収率87%) を与えた。

20

【0294】

工程2: 4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアルデヒド (1.3 g、7.4 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液を0℃に冷却し、次いで $NaBH_4$ (558 mg、14.8 mmol) を加え、混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物を飽和ブライン (水溶液) (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)メタノール (1.21 g、収率92%) を与えた。

30

【0295】

工程3: (4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)メタノール (800 mg、4.5 mmol) 及び Et_3N (907 mg、9.0 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を0℃に冷却し、次いで $MsCl$ (617 mg、5.4 mmol) を滴加した。溶液を0℃で0.5時間撹拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL×2) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジルメタンスルホナート (760 mg、収率66%) を与えた。

【0296】

工程4: DMF (6 mL、無水) 中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (300 mg、1.29 mmol) と、4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジルメタンスルホナート (429 mg、1.68 mmol) と、 Cs_2CO_3 (841 mg、2.58 mmol) の混合物を60℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (カラム高さ: 250 mm、直径: 100 mm、100~200 メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1) により精製すると、7-(4-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (360 mg、収率68%) を与えた。

40

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.14 (d,

50

$J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.77 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.61–3.55 (m, 2H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 5H), 1.88 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.27–1.24 (m, 1H), 0.66–0.61 (m, 2H), 0.35–0.33 (m, 2H).

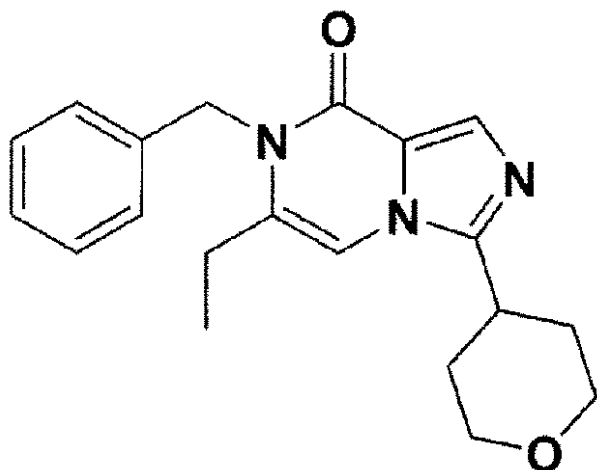
LC-MS: $t_R = 2.238 \text{ min}$ (方法3), $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【0297】

実施例43:

【化80】

10



20

7-ベンジル-6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (3.0 mL) 中の 6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、404 μmol) と、プロモメチルベンゼン (83 mg、485.26 μmol) と、 Cs_2CO_3 (264 mg、809 μmol) の混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を HPLC により精製すると、7-ベンジル-6-エチル-3-(

30

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (56.0 mg、収率 41.0%) を与えた。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.91 (s, 1H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 2H), 2.17–2.09 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

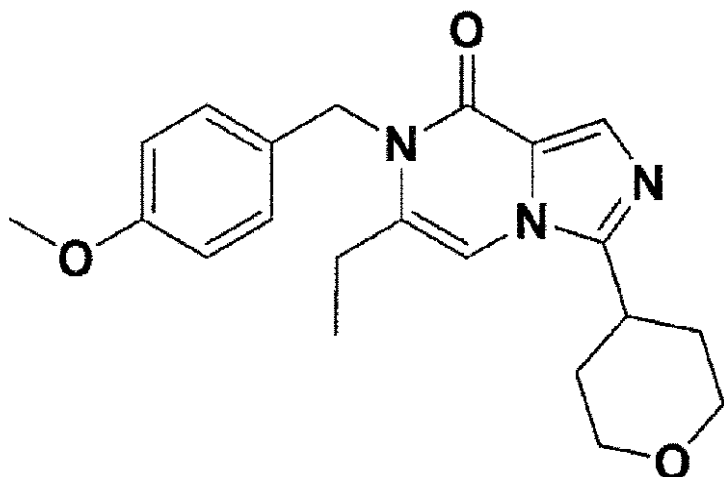
LC-MS: $t_R = 2.042 \text{ min}$ (方法3), $m/z = 338.2$ $[M+H]^+$.

【0298】

40

実施例44:

【化 8 1】



10

20

30

40

50

6-エチル-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF (5.0 mL) 中の 6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、404 μmol) と、1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (98 mg、485 μmol) と、 Cs_2CO_3 (264 mg、809 μmol) の混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を HPLC により精製すると、6-エチル-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (65 mg、収率 42.3%) を与えた。

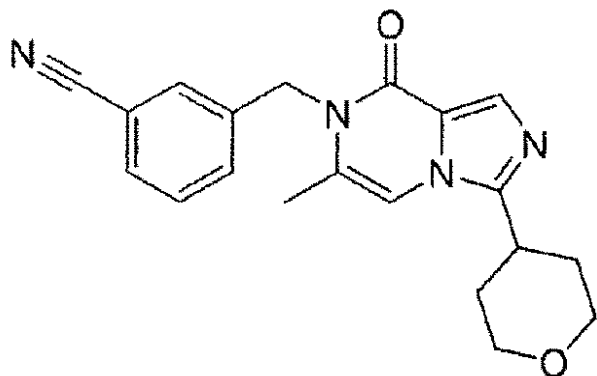
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.91 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 2.050$ min (方法 3), $m/z = 368.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0299】

実施例 45:

【化 8 2】



3-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル:

DMF (3 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、428.69 μmol) と、3-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (126 mg、643.03 μmol) と、 Cs_2CO_3 (279 mg、858 μmol) の混合物を 70℃ で 6 時間攪拌した。混合

物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、3-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル(35mg、収率23%)を与えた。

^1H NMR (CDCl₃ 400MHz): 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.91 (d, J=13.2Hz, 2H).

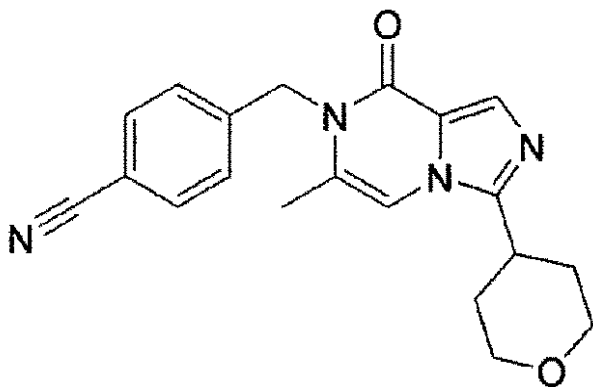
LC-MS: t_R = 2.164 min (方法3), m/z = 349.1 [M+H]⁺.

10

【0300】

実施例46:

【化83】



20

4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル:

DMF (3mL) 中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(100mg、428.69μmol)と、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(126mg、643.04μmol)と、Cs₂CO₃ (279mg、858μmol)の混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1、1/5)により精製すると、4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル(65mg、収率43%)を与えた。

30

^1H NMR (CDCl₃ 400MHz): 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.14 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 5H), 1.89 (d, J=13.2Hz, 2H).

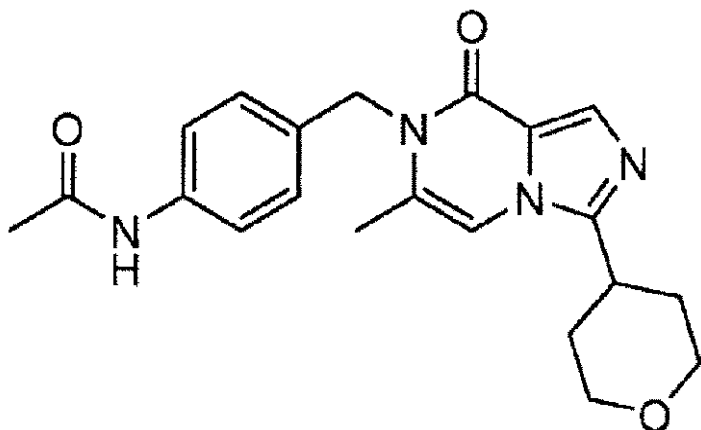
LC-MS: t_R = 2.160 min (方法3), m/z = 349.2 [M+H]⁺.

40

【0301】

実施例47:

【化 8 4】



10

N-（4-（（6-メチル-8-オキソ-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-7（8H）-イル）メチル）フェニル）アセトアミド：

工程1：DMF（4 mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-8（7H）-オン（200 mg、858 μmol ）と、1-（ブロモメチル）-4-ニトロベンゼン（278 mg、1.29 mmol）と、 Cs_2CO_3 （559 mg、1.71 mmol）の混合物を60℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1、1／5）により精製すると、6-メチル-7-（4-ニトロベンジル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-8（7H）-オン（270 mg、収率85%）を与えた。LC-MS： $t_R = 0.612 \text{ min}$ （方法2）， $m/z = 368.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0302】

工程2： H_2O （10 mL）中の6-メチル-7-（4-ニトロベンジル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-8（7H）-オン（200 mg、542.90 μmol ）と、 Fe （152 mg、2.71 mmol）と、 NH_4Cl （88 mg、1.63 mmol）と、 MeOH （10 mL）の混合物を70℃で4時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／0、15／1）により精製すると、7-（4-アミノベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-8（7H）-オン（170 mg、収率93%）を与えた。LC-MS： $t_R = 0.287 \text{ min}$ （方法2）， $m/z = 338.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0303】

工程3：ジオキサン（10 mL）中の7-（4-アミノベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-8（7H）-オン（120 mg、354.61 μmol ）と、アセチル酢酸（60 mg、588.65 μmol ）と、トリエチルアミン（144 mg、1.42 mmol）の混合物を90℃で6時間撹拌した。溶液を水（2 mL）でクエンチし、60℃で2時間撹拌した。次いで、それを真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／0、15／1）により精製すると、N-（4-（（6-メチル-8-オキソ-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン-7（8H）-イル）メチル）フェニル）アセトアミド（120 mg、収率86.52%）を与えた。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)：7.92 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.59 (t,

50

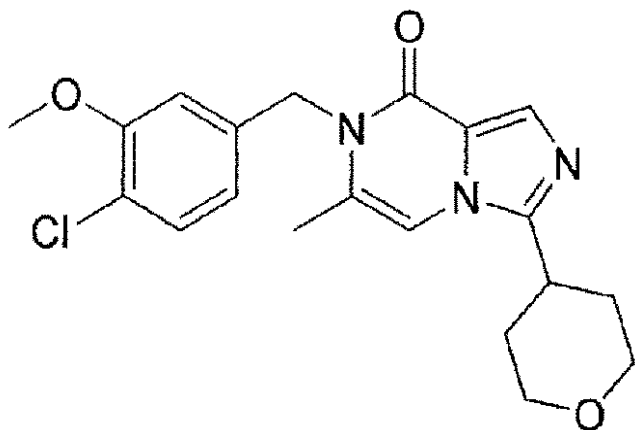
$J = 10.0 \text{ Hz}$, 2H), $3.12 - 3.06$ (m, 1H), $2.19 - 2.09$ (m, 8H), 1.88 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H).

LC-MS: $t_R = 1.593 \text{ min}$ (方法3), $m/z = 381.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0304】

実施例48:

【化85】



10

7-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

20

乾燥DMF (2 mL) 中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、429 μmol) の懸濁液に、 Cs_2CO_3 (279 mg、858 μmol) 及び4-(ブロモメチル)-1-クロロ-2-メトキシベンゼン (151 mg、643 μmol) を加えた。混合物を N_2 で2分間バージし、 60°C で16時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM (30 mL) を残渣に加えた。それを濾過し、フィルターケーキをDCM (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中10%~100%酢酸エチル) により精製すると、7-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (99.01 mg、収率60%) を与えた。

30

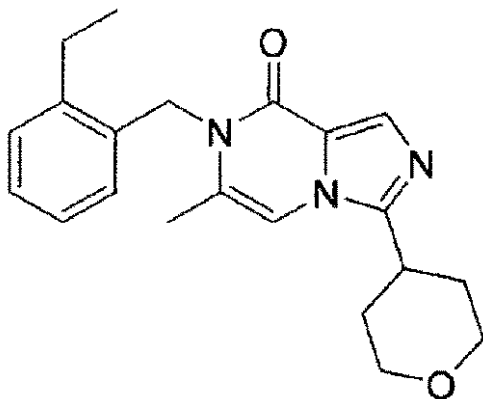
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), $6.72 - 6.69$ (m, 1H), 5.17 (s, 2H), $4.14 - 4.11$ (m, 2H), 3.86 (s, 3H), $3.61 - 3.55$ (m, 2H), $3.10 - 3.06$ (m, 1H), 2.20 (s, 3H), $2.18 - 2.11$ (m, 2H), $1.89 - 1.86$ (m, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.466 \text{ min}$ (方法3), $m/z = 388.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0305】

実施例49:

【化 8 6】



10

7-(2-エチルベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (2-エチルフェニル)メタノール(500mg、3.67mmol)及びトリエチルアミン(742mg、7.34mmol)のDCM(5mL)溶液に、MSCl(1.0g、8.73mmol)を0℃で加え、0℃で0.5時間撹拌した。次いで、それを20℃で1時間撹拌した。混合物を水(0.5mL)でクエンチし、DCM(10mL)で希釈した。混合物にNaHCO₃(水溶液)をpH=8まで加えた。有機層を水(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、2-エチルベンジルメタンスルホナート(600mg)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

【0306】

工程2: DMF(5mL)中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(150mg、643μmol)と、2-エチルベンジルメタンスルホナート(276mg)と、Cs₂CO₃(419mg、1.29mmol)の混合物を60℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、7-(2-エチルベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(90mg、収率40%)を与えた。

30

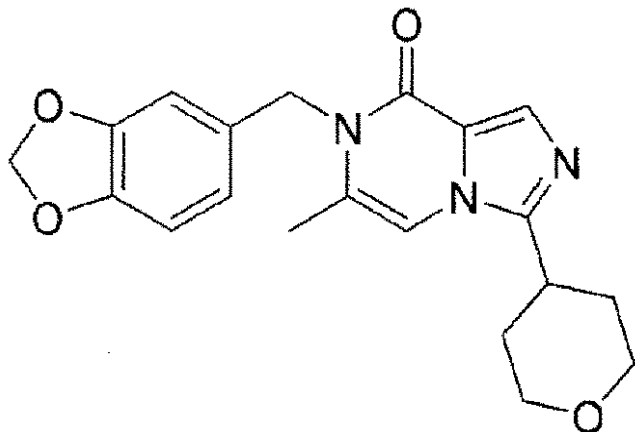
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.93(s, 1H), 7.25-7.21(m, 2H), 7.14-7.10(m, 1H), 6.81-6.77(m, 2H), 5.25(s, 2H), 4.14(d, J=11.2Hz, 2H), 3.60(t, J=12.0Hz, 2H), 3.15-3.09(m, 1H), 2.78-2.72(m, 2H), 2.21-2.13(m, 5H), 1.91(d, J=13.6Hz, 2H), 1.31(t, J=7.6Hz, 3H).

LC-MS: t_R=2.533min(方法3), m/z=352.2[M+H]⁺.

【0307】

実施例50:

【化 8 7】



10

7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

乾燥DMF(2 mL)中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(100 mg、429 μmol)の懸濁液に、 Cs_2CO_3 (279 mg、858 μmol)及び5-(ブロモメチル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール(138 mg、643 μmol)を加えた。混合物を N_2 で2分間バブリングし、60℃で16時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM(30 mL)を残渣に加えた。それを濾過し、フィルターケーキをDCM(20 mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中10%~100%酢酸エチル)により精製すると、7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(81.74 mg、収率52%)を与えた。

20

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 6.76-6.69 (m, 4H), 5.95-5.93 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H).

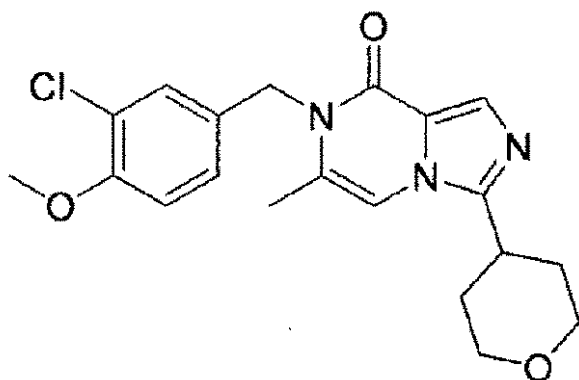
30

LC-MS: t_R = 2.245 min (方法3), m/z = 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0308】

実施例 51:

【化 8 8】



40

7-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMF(3 mL)中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イ

50

ミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (100mg、427 μmol) と、4-(プロモメチル)-2-クロロ-1-メトキシベンゼン (151mg、643 μmol) と、 Cs_2CO_3 (279mg、858 μmol) の混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油 (d e t r o l e u m) エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1) により精製すると、7-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (110mg、収率65%) を与えた。

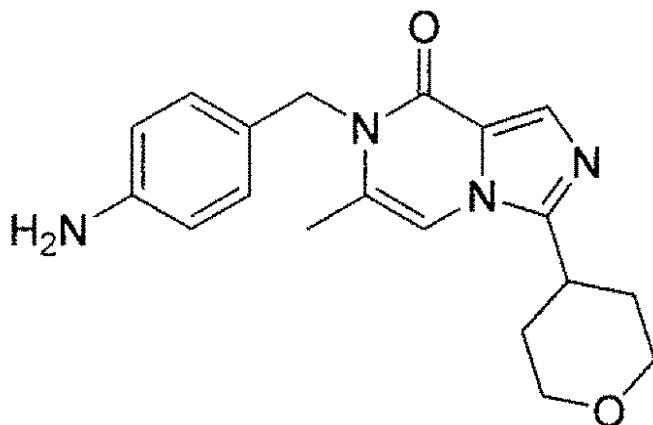
^1H NMR (CDCl_3 400MHz) : 7.93 (s, 1H), 7.24 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 5H), 1.89 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H) .

LC-MS : $t_R = 2.414\text{min}$ (方法3), $m/z = 388.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0309】

実施例52:

【化89】



7-(4-アミノベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

N-(4-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メチル) フェニル) アセトアミド (100mg、263 μmol)、NaOH (63mg、1.58mmol) 及びMeOH (1mL) の H_2O (1mL) 溶液を90℃で12時間攪拌した。溶液に $\text{pH}=7$ まで KHSO_4 (水溶液) を加え、真空下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM:MeOH=10:1) により精製すると、7-(4-アミノベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (50mg、収率56%) を与えた。

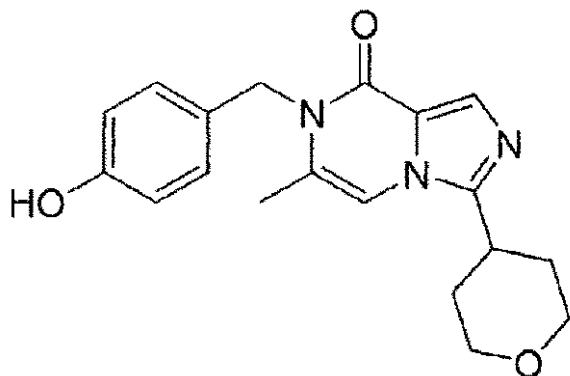
^1H NMR (CDCl_3 400MHz) : 7.91 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.88 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H) .

LC-MS : $t_R = 1.273\text{min}$ (方法3), $m/z = 339.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0310】

実施例53:

【化 9 0】



10

7-(4-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(2.0g、5.66mmol)のDCM(32mL)溶液に、 BBr_3 (4.3g、16.98mmol)を0℃で加え、20℃で3時間攪拌した。溶液を0℃の H_2O (5mL)によりクエンチした。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いでそれに NaHCO_3 (飽和水溶液)をpH=6まで加えた。混合物を真空下で濃縮した。残渣をDCM(20mL)及びMeOH(2mL)で希釈した。次いで、それを濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を20℃のKOH(60mL、2M、水溶液)に加え、50℃で1時間攪拌した。溶液に KHSO_4 (飽和水溶液)をpH=6まで加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=1/0、15/1)により精製すると、7-(4-ヒドロキシベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(460mg、収率24%)を与えた。

20

^1H NMR(DMSO- d_6 , Varian_400MHz): 9.39(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.99(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.70(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.06(s, 2H), 3.96-3.93(m, 2H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.29-3.16(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.83-1.77(m, 4H).

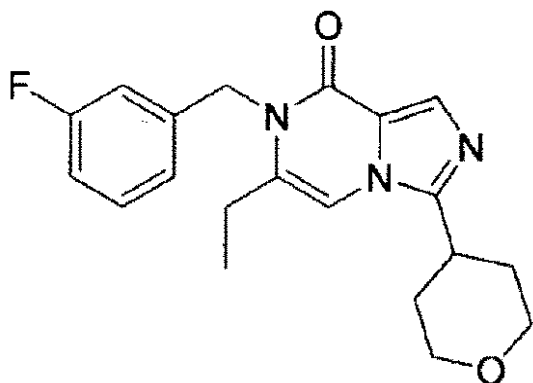
30

LC-MS: $t_R=1.62\text{min}$ (方法8), $m/z=340.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0311】

実施例54:

【化 9 1】



40

6-エチル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: アセトン(20mL)中のメチル1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(1.6g、13mmol)、1-ブロモブタン-2-オン(2.0g、13mmol)

50

と K_2CO_3 (3.5 g、25 mmol) の混合物を、40℃で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1) により精製すると、メチル1-(2-オキソブチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (750 mg、収率30%) を与えた。

【0312】

工程2: $CHCl_3$ (20 mL) 中のメチル1-(2-オキソブチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (700 mg、3.59 mmol) と、NBS (831 mg、4.67 mmol) と、AIBN (118 mg、718 μ mol) の混合物を50℃で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、1/2) により精製すると、メチル2-ブromo-1-(2-オキソブチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (650 mg、収率66%) を与えた。LC-MS: t_R = 0.585 min (方法2), m/z = 274.7 $[M+H]^+$

10

【0313】

工程3: 1,4-ジオキサン (15 mL) 中のメチル2-ブromo-1-(2-オキソブチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (650 mg、2.36 mmol) と NH_4OAc (727.64 mg、9.44 mmol) の混合物を90℃で3日間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、1/1) により精製すると、3-ブromo-6-エチルイミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (500 mg、収率88%) を与えた。LC-MS: t_R = 0.542 min (方法2), m/z = 241.8 $[M+H]^+$

20

【0314】

工程4: 1,4-ジオキサン (20 mL) 中の3-ブromo-6-エチルイミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (500 mg、2.07 mmol) と、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (522 mg、2.48 mmol) と、 K_2CO_3 (572 mg、4.14 mmol) と、 $Pd(dppf)Cl_2$ (303 mg、414 μ mol) と、 H_2O (5 mL) の混合物を100℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=1/0、15/1) により精製すると、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-エチルイミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (400 mg、収率78.78%) を与えた。LC-MS: t_R = 0.430 min (方法2), m/z = 245.8 $[M+H]^+$

30

【0315】

工程5: THF (15 mL) 中の3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-エチルイミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (400 mg、1.63 mmol) と Pd/C (ドライ、10% Pd 、20 mg) の混合物を、 H_2 (15 psi) 下で15℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮すると、6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (300 mg、収率74%) を与えた。LC-MS: t_R = 1.324 min (方法9), m/z = 248.0 $[M+H]^+$

40

【0316】

工程6: DMF (20 mL) 中の6-エチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (300 mg、1.21 mmol) と、1-(ブromoメチル)-3-フルオロベンゼン (297 mg、1.57 mmol) と、 K_2CO_3 (334 mg、2.42 mmol) の混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3/1、0/1) により精製すると、6-エチル-7-(3-フルオロベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ [1,5-a] ピラジン-8(7H)-オン (150 mg、収率34%) を与えた。

50

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.94 (s, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 2H), 6.86 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.15–3.09 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 2H), 2.18–2.13 (m, 2H), 1.91 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 2H).

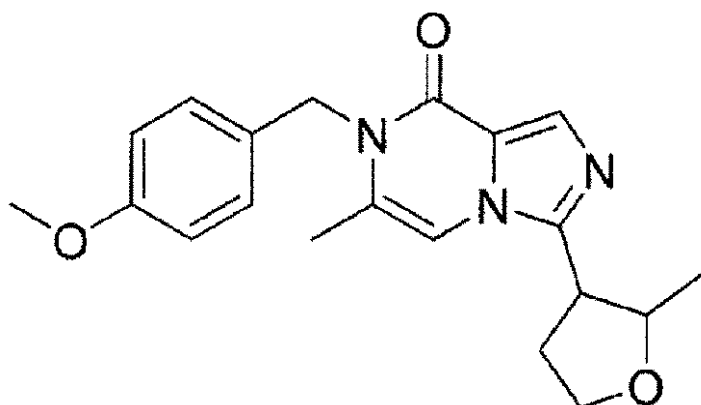
LC-MS: $t_R = 2.475$ min (方法3), $m/z = 356.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0317】

実施例55:

【化92】

10



20

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1、2、3、及び4:

工程1: 乾燥DCM(2 mL)中の2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(110 mg、845 μmol)の冷却された(0°C)溶液に、オキサリルジクロリド(107 mg、845 μmol)を滴加した。次いで、一滴のDMFを加え、混合物を26°Cで1時間攪拌した。2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボニルクロリド(126 mg)のDCM(2 mL)溶液を、次の工程に直接使用した。

【0318】

30

工程2: 乾燥DCM(5 mL)中の2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボニルクロリド(160 mg、844 μmol 、HCl)の冷却された(0°C)溶液に、DCM(2 mL)中のトリエチルアミン(256 mg、2.53 mmol)及び(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(125 mg、843.70 μmol)を滴加した。混合物を26°Cで1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。水(5 mL)を混合物に加えた。混合物をDCM(30 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中10~50%酢酸エチル)により精製すると、N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(100 mg、収率45%)を薄黄色の油として与えた。

40

【0319】

工程3: N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(150 mg、565 μmol)の乾燥ジオキサン(5 mL)溶液に、 POCl_3 (173 mg、1.13 mmol)を加えた。混合物を80°Cで2時間加熱した。混合物を26°Cに冷却し、ジオキサン(5 mL)中の8-メトキシ-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(140 mg)の茶色の溶液を次の工程に直接使用した。

工程4: 8-メトキシ-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン(140 mg、566 μmol)のジオキサン(5 mL)

50

L) 溶液に、2 N HCl (2 M、2 mL) を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。混合物を 25 °C に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液により pH = 7 に調整し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (131 mg) を与えた。

【0320】

工程 5: 6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (131 mg、562 μmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、1-(ブロモメチル)-4-メトキシベンゼン (169 mg、842 μmol) 及び Cs₂CO₃ (366 mg、1.12 mmol) を加えた。混合物を 60 °C で 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、水 (10 mL) を加えた。混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (30 mL × 2)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% ~ 100% 酢酸エチル) により精製すると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (90 mg、収率 45%) を与えた。

10

【0321】

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (100 mg、283 μmol) を SFC により精製した。

20

【0322】

立体異性体 1: (9.4 mg、収率 9%)。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.074 min (方法 13), m/z = 354.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.177 min, ee% > 99%. ^D₂O - 26 (c = 0.10, DCM).

30

【0323】

立体異性体 2: (7.3 mg、収率 7%)。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

LC-MS: t_R = 2.072 min (方法 13), m/z = 354.1 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.458 min, ee% = 99.7%. ^D₂O + 24 (c = 0.10, DCM).

40

【0324】

立体異性体 3: (39.7 mg、収率 40%)。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

50

LC-MS: $t_R = 1.983 \text{ min}$ (方法13), $m/z = 354.1 [M+H]^+$.
 SFC: $t_R = 5.932 \text{ min}$, $ee\% = 98.8\%$. $D^{20} + 48$ ($c = 0.10$, DCM).

【0325】

立体異性体4: (26.4 mg、収率26%)。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.22–5.09 (m, 2H), 4.32–4.26 (m, 2H), 3.87–3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68–3.64 (m, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.42–2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H).

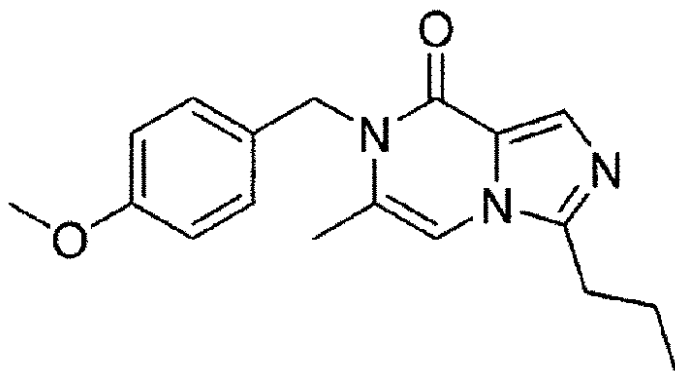
10

LC-MS: $t_R = 1.983 \text{ min}$ (方法13), $m/z = 354.1 [M+H]^+$.
 SFC: $t_R = 6.570 \text{ min}$, $ee\% = 99.6\%$. $D^{20} - 64$ ($c = 0.10$, DCM).

【0326】

実施例56:

【化93】



20

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-プロモ-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (500 mg、1.44 mmol、1当量) の THF (10 mL) 溶液に、Ni(dppp)Cl₂ (327.83 mg、604.80 μmol 、0.42 当量) を 0℃ で 10 分かけて加え、次いで -78℃ で 10 分間加えた。プロピルマグネシウムブロミド (1 M、3 mL、2.1 当量) を 0℃ で滴加した。生じた混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) によりクエンチした。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (勾配: PE 中の 0~50、EtOAc、1% トリエチルアミンを含む) により精製すると、220 mg の粗生成物を与えた。粗生成物を分取 TLC (PE: EtOAc = 1:1、1% トリエチルアミンを含む) により精製した。残渣をヘキサン (3 mL) で洗浄し、濾過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (82 mg、収率18%) を与えた。

30

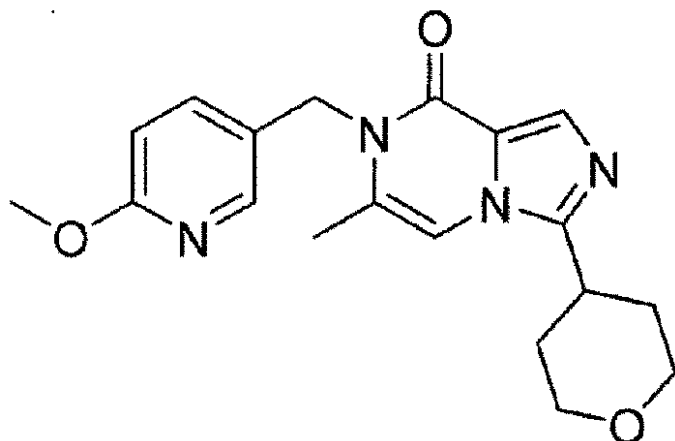
40

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.2$, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.2$, 3H).
 LC-MS: $t_R = 1.927 \text{ min}$ (方法13), $m/z = 312.1 [M+H]^+$.

【0327】

実施例57:

【化 9 4】



10

7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

バイアルに、DMF (9.44 g、10 ml、129 mmol) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (200 mg、0.86 mmol)、5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン (162 mg、1.03 mmol)、炭酸セシウム (559 mg、1.72 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (154 mg、1.03 mmol) を加えた。反応物を一晩 70 °C で攪拌した。反応物に酢酸エチルを加え、それを濾過し、濃縮した。反応物を、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製すると、7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (127 mg、0.358 mmol) を収率 42 % で得た。

20

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.06 (dd, $J=2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (td, $J=11.7, 2.2$ Hz, 2H), 3.07 (tt, $J=11.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.12 (ddd, $J=13.7, 11.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.87 (ddd, $J=13.5, 4.2, 2.1$ Hz, 2H).

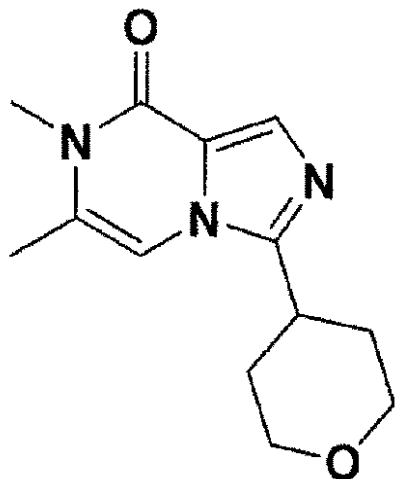
30

LC-MS: $t_R = 0.38$ min (方法 6), $m/z = 355.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0328】

実施例 58:

【化 9 5】



40

50

6, 7-ジメチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(100mg、428.69 μ mol、1当量)のDMSO(2mL)溶液に、Cs₂CO₃(139.68mg、428.69 μ mol、1当量)及びヨウ化メチル(121.70mg、858 μ mol、53.38 μ L、2当量)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O(25mL)で希釈し、DCM(50mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(酢酸エチル)により精製した。6, 7-ジメチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(73mg、収率68%、純度98%)を得た。

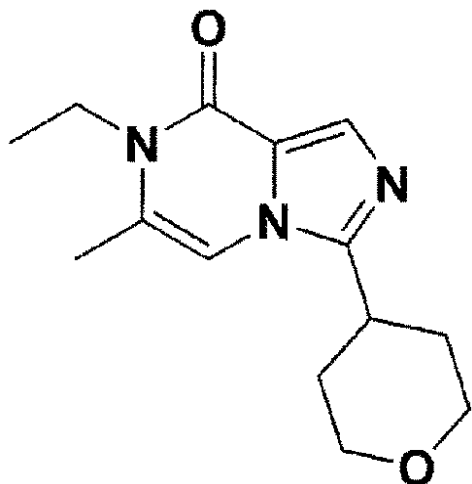
¹H NMR(CDCl₃ 400MHz): 7.87(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.13(d, J=11.2Hz, 2H), 3.59(t, J=11.2Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.11-3.05(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.16-2.08(m, 2H), 1.88(d, J=14.0Hz, 2H).

LC-MS: t_R=1.300min(方法13), m/z=248.1[M+H]⁺.

【0329】

実施例59:

【化96】



7-エチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(100mg、429 μ mol、1当量)の無水DMF(2mL)溶液に、K₂CO₃(119mg、858 μ mol、2当量)及びヨードエタン(134mg、858 μ mol、69 μ L、2当量)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O(20mL)で希釈し、EA(40mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、残渣を与えた。7-エチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(40mg、収率34%、純度96%)を得た。

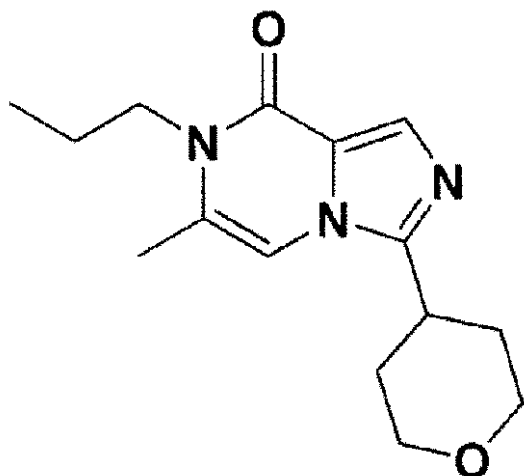
¹H NMR(CDCl₃ 400MHz): 7.85(s, 1H), 6.73(s, 1H), 4.12(d, J=10.8Hz, 2H), 4.03-3.99(m, 2H), 3.58(t, J=10.8Hz, 2H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.16-2.07(m, 2H), 1.87(d, J=13.2Hz, 2H), 1.29(t, J=6.8Hz, 3H).

LC-MS: t_R=1.490min(方法11), m/z=262.1[M+H]⁺.

【0330】

実施例60:

【化97】



10

6-メチル-7-プロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(100mg、429 μ mol、1当量)の無水DMF(2mL)溶液に、 K_2CO_3 (119mg、858 μ mol、2当量)及び1-ブロモプロパン(105mg、858 μ mol、78.11 μ L、2当量)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、DMFを除去した。残渣を H_2O (20mL)で希釈し、EA(40mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(酢酸エチル)により精製した。6-メチル-7-プロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(45mg、収率37%、純度98%)を得た。

20

1H NMR($CDCl_3$ 400MHz): 7.85(s, 1H), 6.72(s, 1H), 4.12(d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.88(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.62-3.56(m, 2H), 3.10-3.07(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.14-2.09(m, 2H), 1.87(d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.73-1.67(m, 2H), 1.00(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

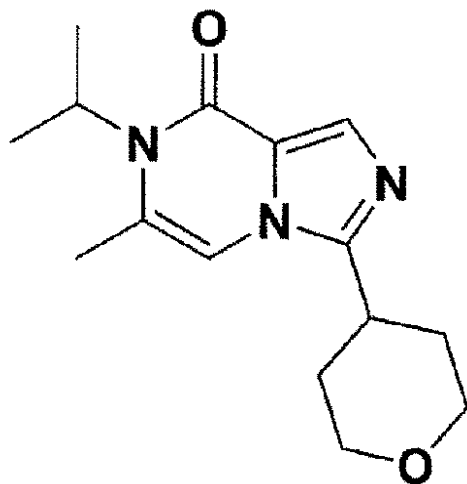
30

LC-MS: $t_R=1.666$ min(方法11), $m/z=276.1$ [$M+H$] $^+$.

【0331】

実施例61:

【化 9 8】



10

7-イソプロピル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(350mg、1.50mmol、1当量)の無水DMF(4mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (978mg、3mmol、2当量)及び2-ヨードプロパン(510mg、3mmol、300 μL 、2当量)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、DMFを除去した。残渣を H_2O (15mL)で希釈し、 EtOAc (40mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(酢酸エチル)により精製した。7-イソプロピル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(68mg、収率16%、純度96%)を得た。

20

^1H NMR(CDCl_3 400MHz): 7.81(s, 1H), 6.67(s, 1H), 4.40(m, 1H), 4.12(d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.58(t, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.14-2.06(m, 2H), 1.86(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.61(m, 6H).

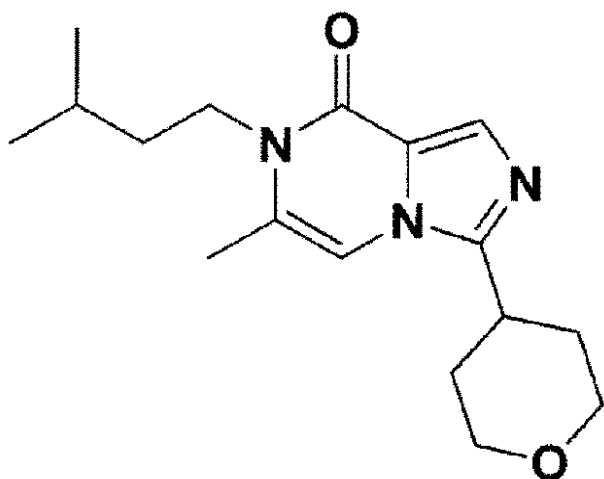
30

LC-MS: $t_R=1.576\text{min}$ (方法13), $m/z=276.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0332】

実施例62:

【化 9 9】



40

7-イソペンチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダ

50

ゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (100 mg、428.69 μmol 、1当量) の無水DMF (2 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (118.50 mg、858 μmol 、2当量) 及び1-ブロモ-3-メチルブタン (129.50 mg、858 μmol 、108 μL 、2当量) を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、DMFを除去した。残渣を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (酢酸エチル) により精製した。7-イソペンチル-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (65 mg、収率50%) を得た。

10

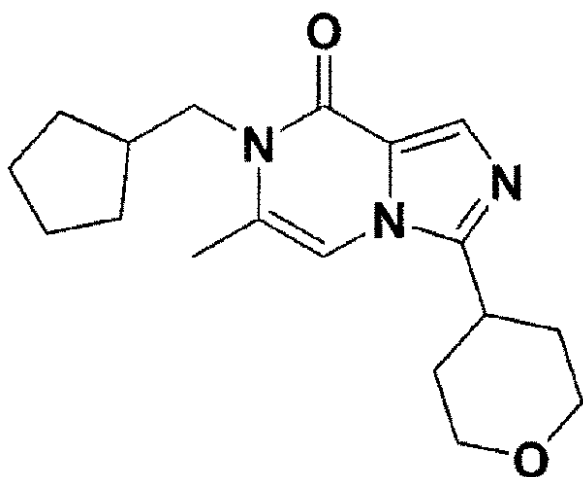
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.12 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.87 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.00-0.98 (m, 6H).

LC-MS: $t_R = 1.968\text{ min}$ (方法13), $m/z = 304.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
【0333】

20

実施例63:

【化100】



30

7-(シクロペンチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

DMSO (2 mL) 中の6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (150 mg、0.64 mmol) と(ブロモメチル)シクロペンタン (157 mg、0.96 mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (419 mg、1.29 mmol) を加えた。混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を真空下で蒸発させた。残渣を分取TLC (酢酸エチル) により精製すると、7-(シクロペンチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (95 mg、収率46%) を与えた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.91 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.34-1.32 (m, 2H).

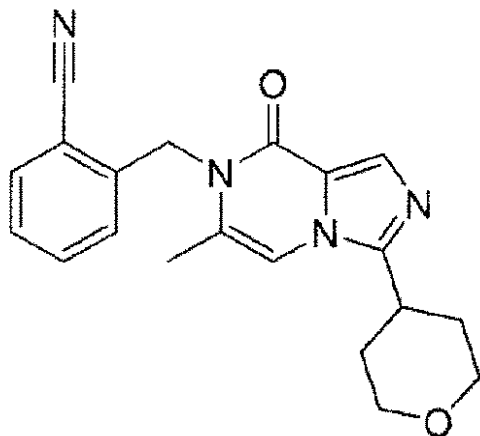
40

50

LC-MS: $t_R = 1.98 \text{ min}$ (方法13), $m/z = 316.2$ $[M+H]^+$.
【0334】

実施例64:

【化101】



10

2-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル:

DMF (3.0 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (100 mg、429 μmol) と、2-(プロモメチル)ベンゾニトリル (126 mg、643 μmol) と、 Cs_2CO_3 (279 mg、857 μmol) の混合物を、70℃で6時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1、0/1) により精製すると、2-((6-メチル-8-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ベンゾニトリル (92 mg、収率59%) を与えた。

20

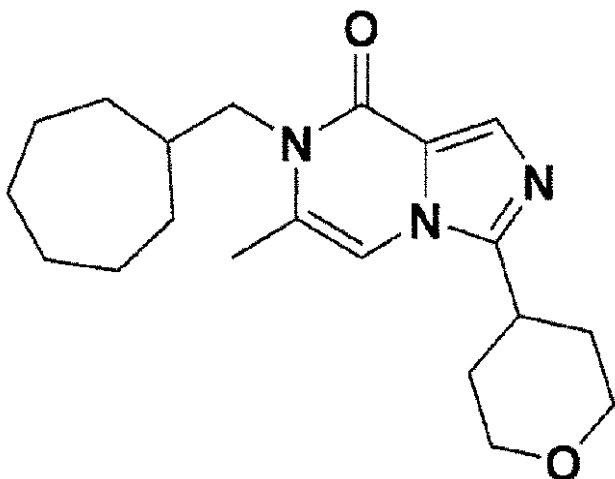
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.14–3.08 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 5H), 1.90 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2H).

30

LC-MS: $t_R = 2.202 \text{ min}$ (方法3), $m/z = 349.1$ $[M+H]^+$.
【0335】

実施例65:

【化102】



40

7-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン

50

イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

工程1: シクロヘプタンカルボン酸 (500 mg、3.52 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、LiAlH₄ (401 mg、10.6 mmol) を少量ずつ 0℃ で加えた。混合物を 65℃ で3時間攪拌した。反応物を H₂O (0.4 mL) 及び 10% NaOH (0.4 mL、水溶液) でクエンチした。混合物に Na₂SO₄ を加えた。混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、シクロヘプチルメタノール (383 mg、収率 85%) を与えた。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 3.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80–1.62 (m, 5H), 1.56–1.40 (m, 4H), 1.31 (br s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.10–1.22 (m, 2H).

10

【0336】

工程2: シクロヘプチルメタノール (313 mg、2.44 mmol) 及びトリエチルアミン (494 mg、4.88 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、MsCl (490 mg、4.28 mmol) を 0℃ で加え、それを 20℃ で40分間攪拌した。溶液を、NaHCO₃ (飽和水溶液 5 mL × 4)、水 (5 mL × 2)、ブライン (3 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、シクロヘプチルメチルメタンスルホナート (381 mg) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【0337】

工程3: 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (150 mg、643 μmol) 及びシクロヘプチルメチルメタンスルホナート (159 mg、772 μmol) の DMF (3 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (419 mg、1.29 mmol) を加えた。混合物を 60℃ で6時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (5 mL × 2)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、次いで、分取 LC-MS により精製すると、7-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (25.15 mg、収率 11%) を与えた。

20

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.65–3.52 (m, 2H), 3.15–3.02 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17–2.07 (m, 2H), 2.07–2.98 (m, 1H), 1.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.63–1.75 (m, 4H), 1.55–1.62 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 2H), 1.44–1.33 (m, 2H), 1.30–1.18 (m, 2H).

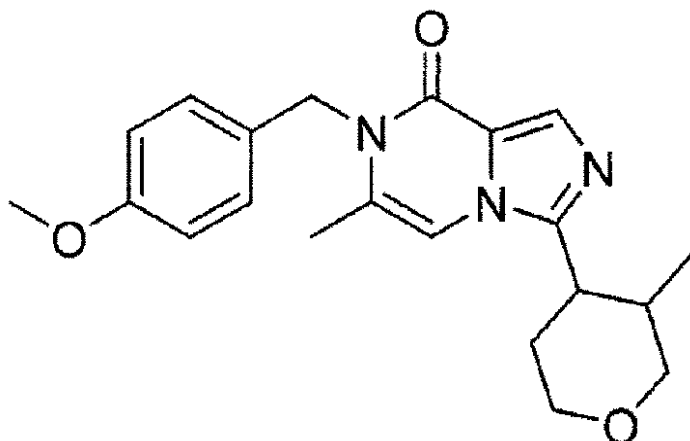
30

LC-MS: t_R = 2.227 min (方法 13), m/z = 344.2 [M+H]⁺.

【0338】

実施例 69:

10



20

30

40

50

工程 1 : (3 - メトキシ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩 (1 5 0 m g 、 0 . 7 9 m m o l 、 1 当量) 及び 3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 (1 2 5 m g 、 8 7 0 μ m o l 、 1 . 1 当量) の D C M (5 m L) 溶液に、 H A T U (4 5 1 m g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 . 5 当量) 及び D I P E A (2 0 4 m g 、 1 . 5 8 m m o l 、 2 7 6 μ L 、 2 当量) を加えた。混合物を 2 5 $^{\circ}$ C で 1 8 時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を、石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。N - ((3 - メトキシ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (2 2 0 m g 、 7 8 0 μ m o l 、 収率 9 9 %) を得た。

工程 2：N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（220mg、788μmol、1当量）のジオキサン（8mL）溶液に、POCl₃（242mg、1.58mmol、146μL、2当量）を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮した。6-メチル-3-（（3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール（223mg、塩酸塩）を、さらに精製せずに次の工程に使用した。

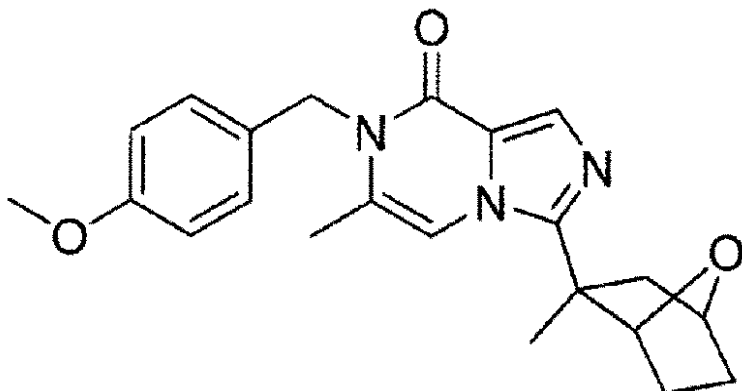
工程 3：6-メチル-3-（3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8-オール（170 mg、0.6 mmol）の DMF（5 mL）溶液に、Cs₂CO₃（586 mg、1.80 mmol、3 当量）及び 1-（クロロメチル）-4-メトキシベンゼン（113 mg、719 μmol、98 μL、1.20 当量）を加えた。混合物を 60℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製の混合物を分取 LC-MS により精製し、次いで酢酸エチルを溶離液とする分取 TLC により精製した。7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（76 mg、207 μmol、収率 35%）を得た。

¹H NMR, ジアステレオマーの混合物 (CDCl₃, 400 MHz): 7.96–7.94 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 0.73H), 6.71 (s, 0.28H), 5.22–5.12 (m, 2H), 4.17–4.01 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55–3.49 (m, 1H), 3.19–3.14 (m, 1H), 2.66–2.64 (m, 1H), 2.36–2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13–2.10 (m, 1H), 1.78–1.61 (m, 1H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

LC-MS: $t_R = 2.370 \text{ min}$ (方法11), $m/z = 368.1$ $[M+H]^+$.
【0341】

実施例70:

【化104】



10

ラセミの7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(150mg、791 μmol 、1当量)の乾燥DCM(5mL)溶液に、トリエチルアミン(240mg、2.37mmol、329 μL 、3当量)、ラセミの(1R, 2S, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸(124mg、791 μmol 、1当量)及びHATU(361mg、949 μmol 、1.20当量)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。 H_2O (5mL)を加え、混合物をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中0%~50%酢酸エチル)により精製すると、ラセミの(1R, 2S, 4S)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド(200mg、収率87%)を与えた。

20

30

【0342】

工程2: ラセミの(1R, 2S, 4S)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド(150mg、515 μmol 、1当量)の乾燥ジオキサン(5mL)溶液に、 POCl_3 (158mg、1.03mmol、96 μL 、2当量)を加えた。混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を15℃に冷却し、水(5mL)に注いだ。混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液によりpH8に調整し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機液を H_2O (20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、ラセミの6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール(120mg)を与えた。

40

【0343】

工程3: ラセミの6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール(100mg、386 μmol 、1当量)の乾燥DMF(5mL)溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(72mg、463 μmol 、63 μL 、1.20当量)及び Cs_2CO_3 (251mg、771 μmol 、2当量)を加えた。混合物を60℃で2時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM(20mL)及び H_2O (10mL)を加えた。混合物をDCM(20mL)で抽出した。有機層を H_2O (20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製す

50

ると、ラセミの 7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((1R, 2R, 4S)-2-メチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン(40mg、収率27%)を与えた。

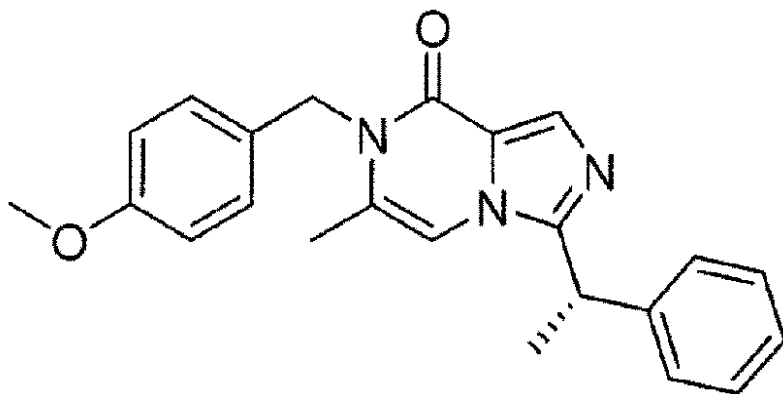
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.87 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.67 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39-1.37 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 1H).

LC-MS: t_R = 2.228min (方法13), m/z = 380.2 [M+H]⁺.

【0344】

実施例71:

【化105】



(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(300mg、1.58mmol)及び(S)-2-フェニルプロパン酸(261mg、1.74mmol、237μL、1.10当量)のDCM(10mL)溶液に、トリエチルアミン(400mg、3.95mmol、548μL、2.50当量)及びHATU(901mg、2.37mmol、1.50当量)を加えた。混合物を15℃で12時間攪拌した。水(50mL)を溶液に加えた。混合物をDCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0~20%酢酸エチル/石油エーテルの溶離液)により精製した。(S)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-フェニルプロパンアミド(450mg、1.56mmol、収率99%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.81 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 4.37-4.52 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.2Hz, 3H).

【0345】

工程2: (S)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-フェニルプロパンアミド(450mg、1.58mmol、1当量)のジオキサン(10mL)溶液に、POCl₃(485mg、3.16mmol、294μL、2当量)を加えた。混合物を90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してジオキサンを除去した。残渣を、0℃のH₂O(50mL)の添加によりクエンチし、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)の添加により塩基性にして、次いで、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0

～100%酢酸エチル／石油エーテルの溶離液)により精製した。(S)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール(128mg、505 μ mol、収率32%)。

【0346】

工程3：(S)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール(128mg、505 μ mol、1当量)と1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(95mg、0.61mmol、83 μ L、1.20当量)のDMF(10mL)溶液に、Cs₂CO₃(329.29mg、1.01mmol、2当量)を加えた。混合物を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製し、さらにSFCにより精製した。(S)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(76.40mg、203 μ mol、収率40%)を得た。

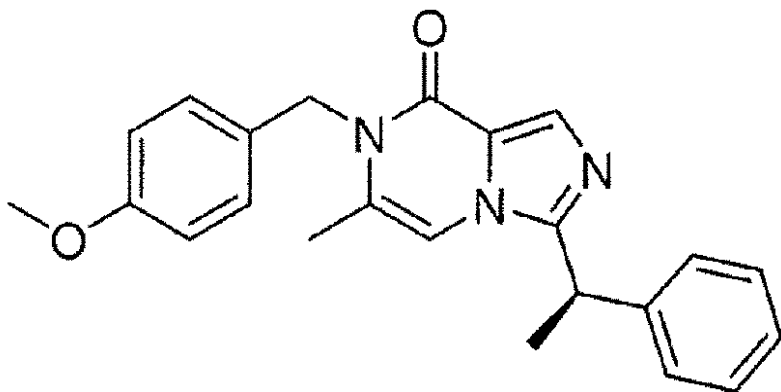
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.98(s, 1H), 7.17-7.31(m, 5H), 7.12(d, J=8.4Hz, 2H), 6.82(d, J=8.4Hz, 2H), 6.46(s, 1H), 5.10(dd, J=15.6Hz, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.81(d, J=7.6Hz, 3H).

LC-MS: t_R=2.218min(方法17), m/z=374.2[M+H]⁺. SFC: t_R=1.641min, ee%>99%, [α]_D²⁰=-51.4(c=0.11, MeOH).

【0347】

実施例72:

【化106】



(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1：(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(200mg、1.05mmol、1当量)及び(R)-2-フェニルプロパン酸(190mg、1.27mmol、173 μ L、1.20当量)のDCM(10mL)溶液に、トリエチルアミン(267mg、2.64mmol、365 μ L、2.50当量)及びHATU(602mg、1.58mmol、1.50当量)を加えた。混合物を15℃で12時間撹拌した。水(50mL)を溶液に加えた。混合物をDCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0～20%酢酸エチル／石油エーテルの溶離液)により精製した。(R)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-フェニルプロパンアミド(300mg、1.02mmol、収率97%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.81(s, 1H), 7.24-7.37(m, 5H), 6.75(s, 1H), 4.37-4.52(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.67(q, J=7.2Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 1.5

6 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

【0348】

工程2: (R)-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2-フェニルプロパンアミド (450mg、1.58mmol、1当量) のジオキサン (10mL) 溶液に POCl_3 (727mg、4.74mmol、440 μL 、3当量) を加えた。混合物を 90°C で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残渣を、 0°C の H_2O (50mL) の添加によりクエンチし、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) の添加により塩基性にし、次いで EtOAc (50mL $\times 2$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/石油エーテルの溶離液) により精製した。(R)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール (150mg、592 μmol 、収率37%) を得た。

10

【0349】

工程3: (R)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール (100mg、395 μmol 、1当量) 及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (74mg、474 μmol 、65 μL 、1.20当量) のDMF (5mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (257mg、790 μmol 、2当量) を加えた。混合物を 60°C で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製した。(R)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (140mg、収率95%) を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7.98 (s, 1H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.10 (dd, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

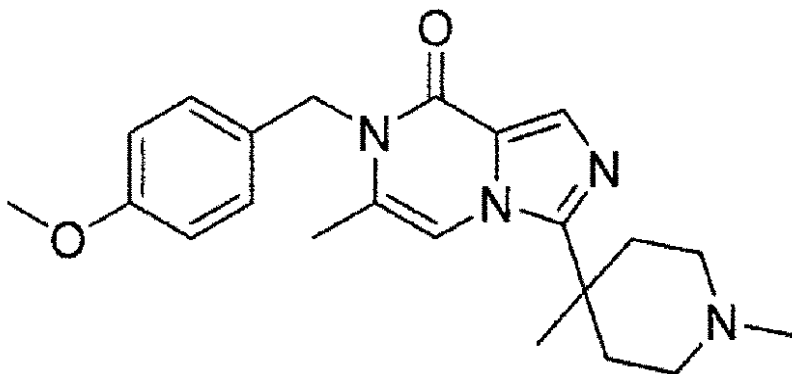
LC-MS: $t_R = 2.184 \text{ min}$ (方法18), $m/z = 374.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.
SFC: $t_R = 1.324 \text{ min}$, $ee\% = 97.8\%$, $[\alpha]_D^{20} = +50.7$ ($c = 0.11$, MeOH).

30

【0350】

実施例73:

【化107】



40

3-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (150mg、791 μmol) のDCM (5mL) 溶液に、1,4-ジメチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (169mg、870 μmol 、1.10当量、HCl)、トリエチルアミン (240mg、2.37mmol、329 μL 、3当量)、及びHATU (361mg、949 μmol 、1.20当量) を加えた。混合物を 15°C で16時間攪拌した

50

。混合物を濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-1, 4-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (150mg、収率65%) を与えた。

【0351】

工程2：N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-1, 4-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (100mg、342 μmol 、1当量) の乾燥ジオキサン (5mL) 溶液に、POCl₃ (105mg、684 μmol 、64 μL 、2当量) を加えた。混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を15℃に冷却し、水 (5mL) に注いだ。混合物を、飽和NaHCO₃ 水溶液によりpH8に調整し、濃縮した。DCM中10%MeOH (20mL) を残渣に加えて、濾過し、濾液を濃縮すると、3-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-オール (90mg) を与えた。

【0352】

工程3：3-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-オール (60mg、230 μmol 、1当量) のDMF (2mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (54mg、346 μmol 、47 μL 、1.50当量) 及びCs₂CO₃ (150mg、461 μmol 、2当量) を加えた。混合物を60℃で2時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM (20mL) 及びH₂O (10mL) を加えた。混合物をDCM (20mL) で抽出した。有機層をH₂O (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、3-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン (20mg、収率23%) を与えた。

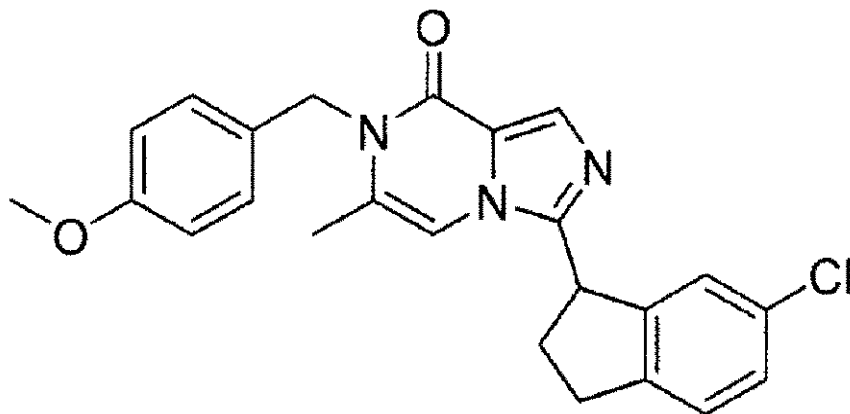
¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) : 7.92 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)

LC-MS : t_R = 1.747min (方法13), m/z = 381.2 [M+H]⁺.

【0353】

実施例74：

【化108】



3-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H)-オン：

工程1：(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (200mg、1.05mmol) 及び6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸 (206mg、1.05mmol、1当量) のDCM (5mL) 溶液に、HA

TU (479 mg、1.26 mmol、1.20 当量) 及び DIPEA (407 mg、3.15 mmol、550 μ L、3 当量) を加えた。混合物を 18 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で洗浄し、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。6-クロロ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (312 mg、864 μ mol、収率 82%) を得た。

【0354】

工程 2: 6-クロロ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (0.262 g、1 当量) のジオキサン (10 mL) 溶液に、 $POCl_3$ (363 mg、2.37 mmol、220 μ L、3 当量) を加えた。混合物を 80 $^{\circ}$ C で 3 時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) によりクエンチし、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により pH を 7 より高くなるよう調整した。混合物を DCM (25 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。3-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (236 mg) を得て、次の工程に直接使用した。

【0355】

工程 3: 3-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (236 mg、787 μ mol、1 当量) 及び 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (148 mg、945 μ mol、1.20 当量) の DMF (12 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (513 mg、1.57 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 60 $^{\circ}$ C で 2.5 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を H_2O (15 mL) でクエンチし、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製した。3-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (99 mg、237 μ mol、収率 30%) を得た。

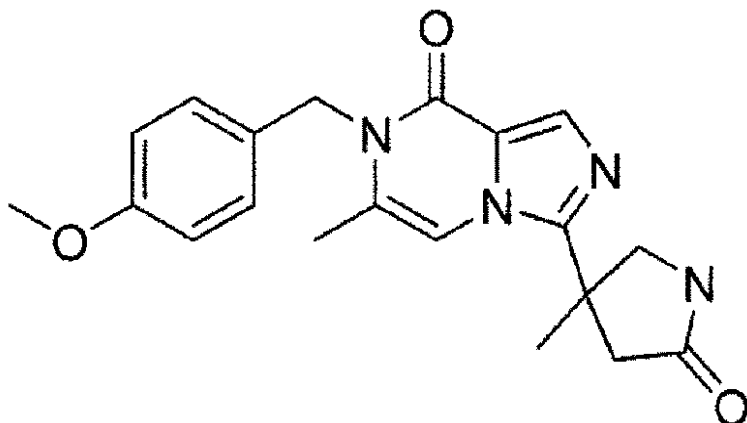
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.93 (s, 1H), 7.30–7.18 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.71 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16–3.13 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.64–2.61 (m, 1H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS: $t_R=2.358$ min (方法 17), $m/z=420.1$ [$M+H$] $^{+}$.

【0356】

実施例 75:

【化 109】



7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチル-5-オキソピロリジン

ー 3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン:

工程 1: THF (4 mL) と H₂O (2 mL) 中のエチル 3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート (200 mg、1.17 mmol、1 当量) の溶液に、LiOH・H₂O (147.06 mg、3.50 mmol、3 当量) を加えた。混合物を 20℃ で 16 時間撹拌した。混合物を、1 M HCl により pH=2 に酸性化し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (100 mg、収率 60%) を与えた。

【0357】

工程 2: DCM (2 mL) 中の 3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (100 mg、0.7 mmol、1 当量) の冷却された (0℃) 溶液に、オキサリルクロリド (98 mg、768 μmol、67 μL、1.10 当量) 及び一滴の乾燥 DMF を加えた。混合物を 20℃ で 1 時間撹拌した。DCM (2 mL) 中の 3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボニルクロリド (112.89 mg) の無色溶液を次の工程に直接使用した。

【0358】

工程 3: 乾燥 DCM (3 mL) 中の (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メタンアミン (120 mg、633 μmol、1 当量、HCl) の冷却された (0℃) 溶液に、トリエチルアミン (192 mg、1.90 mmol、263 μL、3 当量) 及び 3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボニルクロリド (112 mg、696 μmol、1.10 当量) の乾燥 DCM (2 mL) 溶液を滴加した。混合物を 20℃ で 1 時間撹拌した。H₂O (5 mL) を加え、混合物を DCM (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メチル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (75 mg、収率 42%) を与えた。

【0359】

工程 4: N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メチル)-3-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (100 mg、359 μmol、1 当量) のイートン試薬 (7.7 重量%五酸化リンのメタンスルホン酸溶液) (2 mL) 中の溶液を 60℃ で 16 時間加熱した。混合物を 15℃ に冷却し、氷 (5 g) に注いだ。混合物を、7 M NH₃/MeOH により pH=8 に調整し、濃縮した。DCM 中 10% MeOH (20 mL) を残渣に加え、濾過し、濾液を濃縮すると、4-(8-ヒドロキシ-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルピロリジン-2-オン (100 mg) を与えた。

【0360】

工程 5: 4-(8-ヒドロキシ-6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルピロリジン-2-オン (100 mg、406 μmol、1 当量) の DMF (5 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (76 mg、487 μmol、66 μL、1.20 当量) 及び Cs₂CO₃ (265 mg、812 μmol、2 当量) を加えた。混合物を 60℃ で 2 時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM (20 mL) 及び H₂O (10 mL) を加えた。混合物を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を H₂O (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を分取 HPLC により精製すると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (40 mg、収率 27%) を与えた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.87 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.25 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.00

10

20

30

40

50

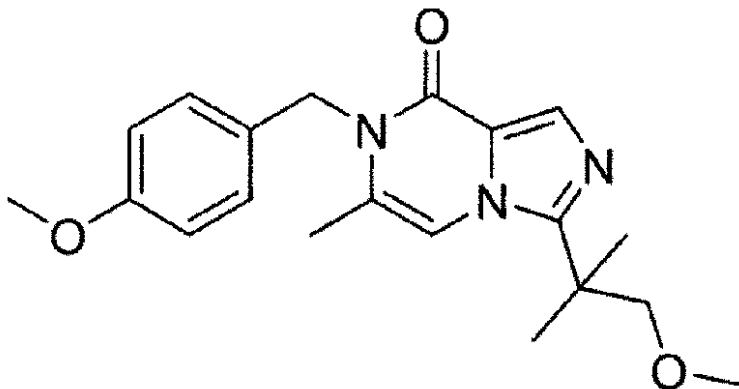
(d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.57 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 1.764 \text{ min}$ (方法11), $m/z = 367.1$ $[M+H]^+$.

【0361】

実施例76:

【化110】



10

3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン酸 (115 mg、870 μmol 、1当量) のDCM (5 mL) 溶液に、0℃のオキサリルジクロリド (121 mg、957 μmol 、84 μL 、1.10当量) を加え、それに続いて一滴のDMFを加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を次の工程に直接使用した。

20

【0362】

工程2: 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイルクロリド (150 mg、791 μmol 、1当量、HCl) 及びトリエチルアミン (120 mg、1.19 mmol、164 μL 、1.50当量) のDCM (10 mL) 溶液に、DCM (5 mL) 中の(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン (131 mg、870 μmol 、1.10当量) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) でクエンチし、DCM (15 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。3-メトキシ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド (142 mg、522 μmol 、収率66%) を得た。

30

【0363】

工程3: 3-メトキシ-N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド (102 mg、382 μmol 、1当量) のジオキサン (5 mL) 溶液に、 POCl_3 (117 mg、763 μmol 、71 μL 、2当量) を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (45 mg、191 μmol 、収率50%) を得た。

40

【0364】

工程4: 3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (62 mg、264 μmol 、1当量) 及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (49.52 mg、316 μmol 、43.06 μL 、1.20当量) のDMF (5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (171.72 mg、527 μmol 、2当量) を加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で洗浄し、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した。3-(1

50

ーメトキシ－2－メチルプロパン－2－イル）－7－（4－メトキシベンジル）－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン－8（7H）－オン（25.15mg、71μmol、収率27%）を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.91 (s, 1H), 7.20–7.17 (m, 3H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

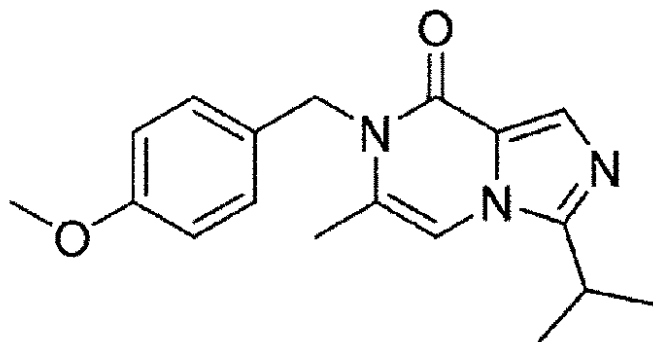
LC-MS: t_R = 2.050min (方法13), m/z = 356.1 [M+H]⁺.

【0365】

実施例77:

【化111】

10



20

3－イソプロピル－7－（4－メトキシベンジル）－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン－8（7H）－オン:

工程1: 無水DCM (5mL) 中の (3－メトキシ－5－メチルピラジン－2－イル) メタンアミン塩酸塩 (150mg、791μmol)、Et₃N (176mg、1.74mmol、241μL、2.20当量) の冷たい (0℃) 溶液に、イソブチルクロリド (93mg、870μmol、91μL、1.10当量) を加えた。溶液を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水 (20mL) で希釈し、DCM (20mL×2) で抽出した。有機層をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。N－((3－メトキシ－5－メチルピラジン－2－イル) メチル) イソブチルアミド (160mg、717μmol、収率91%) を得た。

30

【0366】

工程2: N－((3－メトキシ－5－メチルピラジン－2－イル) メチル) イソブチルアミド (160mg、717μmol、1当量) のジオキサン (5mL) 溶液に、POCl₃ (220mg、1.43mmol、133μL、2当量) を加えた。混合物を90℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。3－イソプロピル－8－メトキシ－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン (130mg、633μmol、収率88%) を得た。

【0367】

工程3: 2M HCl (水溶液) (4mL) とジオキサン (8mL) 中の3－イソプロピル－8－メトキシ－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン (130mg、633μmol、1当量) の溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH=10:1) により精製した。3－イソプロピル－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン－8（7H）－オン (120mg、628μmol、収率99%) を得た。

40

【0368】

工程4: 3－イソプロピル－6－メチルイミダゾ〔1，5－a〕ピラジン－8（7H）－オン (120mg、628μmol、1当量) のDMF (8mL) 溶液に、1－(クロロメチル)－4－メトキシベンゼン (118mg、753μmol、103μL、1.20当量) 及びCs₂CO₃ (307mg、941μmol、1.50当量) を加えた。

50

混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を分取HPLC（塩基）により精製した。3-イソプロピル-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（90mg、287μmol、収率46%）を与えた。

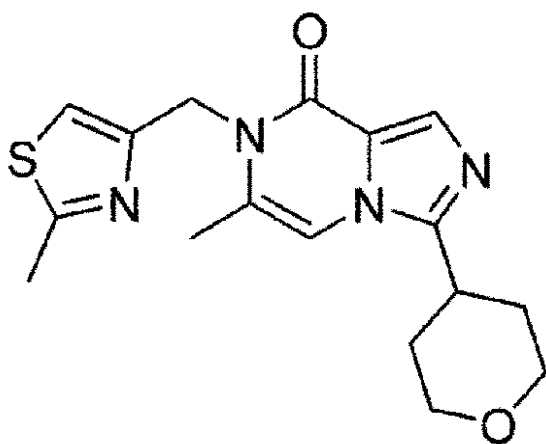
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.90 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.41-1.79 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H).

LC-MS: $t_R=1.92\text{ min}$ (方法13), $m/z=312.1$ [M+H]⁺.

【0369】

実施例78:

【化112】



6-メチル-7-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

バイアルに、DMF（2mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（30mg、0.13mmol）、炭酸セシウム（84mg、0.26mmol）、4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾール（23mg、0.15mmol）及びヨウ化ナトリウム（23mg、0.15mmol）を加えた。反応物を70℃に加熱し、一晩攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取LC-MSでの最終的な精製は、6-メチル-7-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（3.9mg、0.013mmol）を収率10%で与えた。

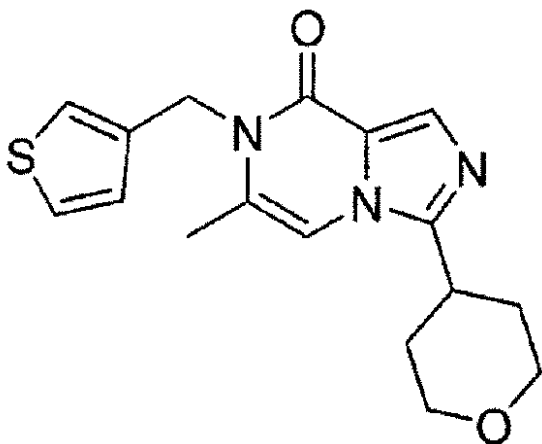
^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆): 8.17 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.99 (t, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H), 3.97 (t, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 3H), 1.83 (m, 4H).

LC-MS: $t_R=0.39\text{ min}$ (方法5), $m/z=344.9$ [M+H]⁺.

【0370】

実施例79:

【化 1 1 3】



10

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イルメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

バイアルに、DMF (2 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (30 mg、0.129 mmol)、炭酸セシウム (84 mg、0.26 mmol)、3-(クロロメチル)チオフェン (20 mg、0.15 mmol)、及びヨウ化ナトリウム (23 mg、0.15 mmol) を加えた。反応物を 70 °C に加熱し、一晚攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取 LC-MS での最終的な精製は、6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イルメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (10 mg、0.0324 mmol) を収率 25% で与えた。

20

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8.21 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.35 (dq, $J=2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98 (dt, $J=11.4, 3.4$ Hz, 2H), 3.49 (m, 3H), 2.26 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.84 (m, 4H).

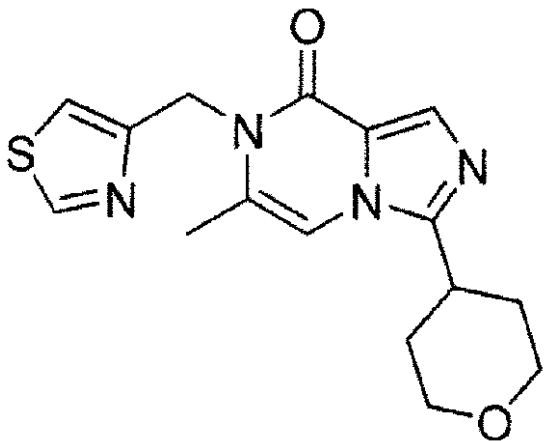
LC-MS: $t_R=0.45$ min (方法 5), $m/z=329.9$ $[M+H]^+$.

30

【0371】

実施例 80:

【化 1 1 4】



40

6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

バイアルに、DMF (2 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (30 mg、0.129 mmol)、炭酸セシウム (147 mg、0.450 mmol)、4-(クロロメチル)

50

チアゾール塩酸塩（26 mg、0.15 mmol）及びヨウ化ナトリウム（23 mg、0.15 mmol）を加えた。反応物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取LC-MSでの最終的な精製は、6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-7-（チアゾール-4-イルメチル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（7 mg、0.0153 mmol）を収率12%で与えた。

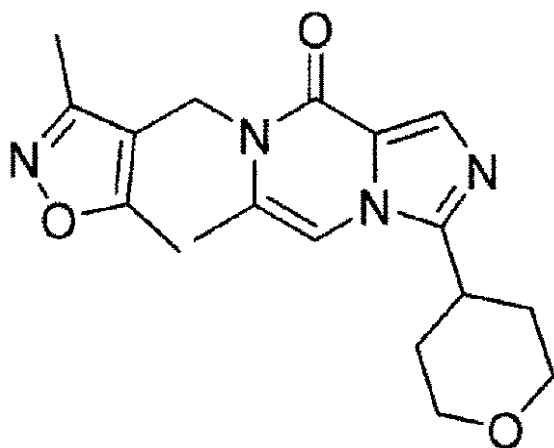
^1H NMR（600 MHz, DMSO- d_6 ） 9.07（d, $J=1.9$ Hz, 1H）, 8.12（s, 1H）, 7.63（m, 1H）, 7.57（dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H）, 5.27（s, 2H）, 3.97（dt, $J=11.3, 3.3$ Hz, 2H）, 3.48（m, 3H）, 2.36（d, $J=1.2$ Hz, 3H）, 1.84（m, 4H）.

LC-MS: $t_R = 0.34$ min（方法5）, $m/z = 331.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0372】

実施例81:

【化115】



7-（（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）メチル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

バイアル中に、DMF（1.6 mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（25 mg、0.107 mmol）、炭酸セシウム（70 mg、0.21 mmol）、4-（クロロメチル）-3,5-ジメチルイソオキサゾール（19 mg、0.129 mmol）及びヨウ化ナトリウム（19 mg、0.129 mmol）を加えた。反応物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取LC-MSでの最終的な精製は、7-（（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）メチル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（11 mg、0.024 mmol）を収率23%で与えた。

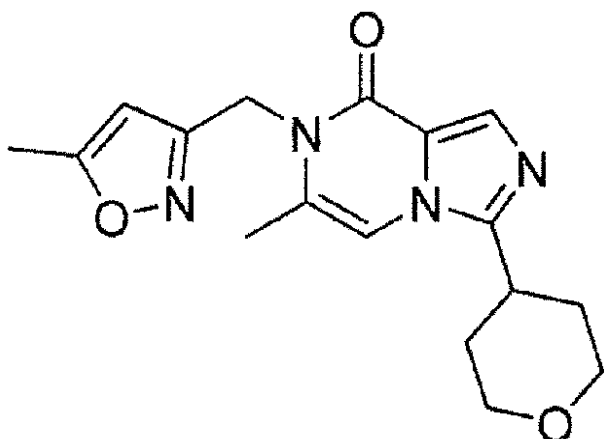
^1H NMR（600 MHz, DMSO- d_6 ） 8.11（s, 1H）, 7.63（m, 1H）, 5.00（s, 2H）, 3.97（dt, $J=11.3, 3.3$ Hz, 2H）, 3.46（m, 3H）, 2.27（s, 3H）, 2.24（d, $J=1.2$ Hz, 3H）, 2.08（s, 3H）, 1.82（dd, $J=7.8, 3.5$ Hz, 4H）.

LC-MS: $t_R = 0.38$ min（方法5）, $m/z = 343.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0373】

実施例82:

【化 1 1 6】



10

6-メチル-7-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン

バイアルに、DMF (1.6 mL) 中の 6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (25 mg、0.107 mmol)、炭酸セシウム (70 mg、0.21 mmol)、3-(クロロメチル)-5-メチルイソオキサゾール (34 mg、0.13 mmol、50%) 及びヨウ化ナトリウム (19 mg、0.13 mmol) を加えた。反応物を 70℃ に加熱し、一晚攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取 LC-MS での最終的な精製は、6-メチル-7-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (9 mg、0.0194 mmol) を収率 18% で与えた。

20

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8.05 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.19 (q, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (dt, $J=11.3, 3.4$ Hz, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.37 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.27 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.86-1.79 (m, 4H).

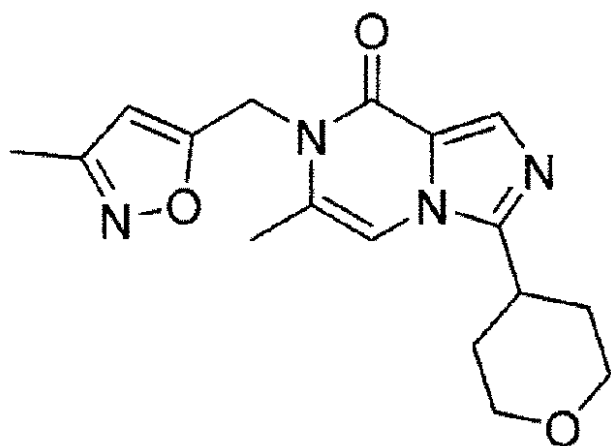
30

LC-MS: $t_R = 0.38$ min (方法 5), $m/z = 328.9$ $[M+H]^+$.

【0374】

実施例 83:

【化 1 1 7】



40

6-メチル-7-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン

50

バイアルに、DMF（1.6 mL）中の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（25 mg、0.107 mmol）、炭酸セシウム（70 mg、0.21 mmol）、5-（クロロメチル）-3-メチルイソオキサゾール（17 mg、0.13 mmol）及びヨウ化ナトリウム（19 mg、0.13 mmol）を加えた。反応物を70℃に加熱し、一晚攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、その後にシリカゲルのクロマトグラフにかけると、粗生成物を得た。分取LC-MSでの最終的な精製は、6-メチル-7-（（3-メチルイソオキサゾール-5-イル）メチル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（14 mg、0.0313 mmol）を収率29%で与えた。

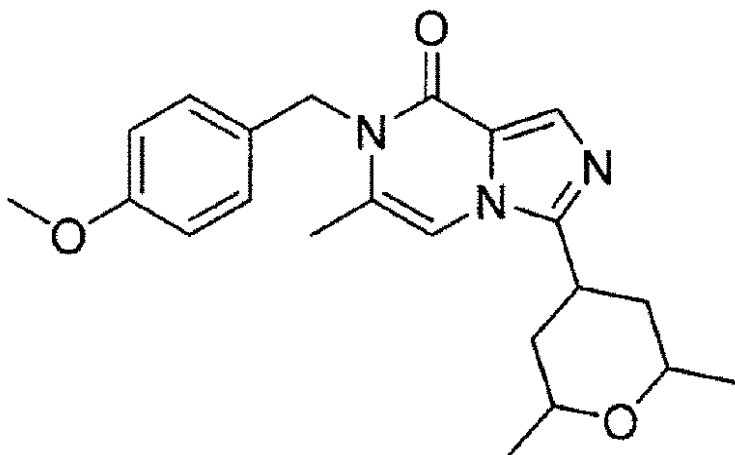
^1H NMR（600 MHz, DMSO- d_6 ） 8.20（s, 1H）, 7.70（m, 1H）, 6.31（s, 1H）, 5.29（m, 2H）, 3.98（dt, $J=11.4$, 3.5 Hz, 2H）, 3.49（m, 3H）, 2.32（d, $J=1.2$ Hz, 3H）, 2.19（s, 3H）, 1.85（m, 4H）.

LC-MS: $t_R=0.37$ min（方法5）, $m/z=328.9$ [M+H] $^+$.

【0375】

実施例84:

【化118】



3-（2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

工程1:（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩（200 mg、1.05 mmol、1当量）及び2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸（167 mg、1.05 mmol、1当量）のDCM（10 mL）溶液に、HATU（481 mg、1.27 mmol、1.20当量）及びDIPEA（409 mg、3.16 mmol、552 μ L、3当量）を加えた。混合物を18℃で16時間攪拌した。混合物を H_2O （20 mL）で洗浄し、DCM（20 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（300 mg、0.95 mmol、収率90%）を与えた。

【0376】

工程2: N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド（280 mg、954 μ mol、1当量）のジオキサン（10 mL）溶液に、 POCl_3 （293 mg、1.91 mmol、177 μ L、2当量）を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を H_2O （20 mL）で洗浄し、DCM（20 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。3-（2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（2

49 mg)を得た。

【0377】

工程3：3-(2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200 mg、765 μ mol、1当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(156 mg、995 μ mol、135 μ L、1.30当量)のDMF(10 mL)溶液に、Cs₂CO₃(500 mg、1.53 mmol、2当量)を加えた。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物をH₂O(20 mL)で洗浄し、DCM(15 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(40 mL×3、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、3-(2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(48 mg、126 μ mol、収率16%)を与えた。

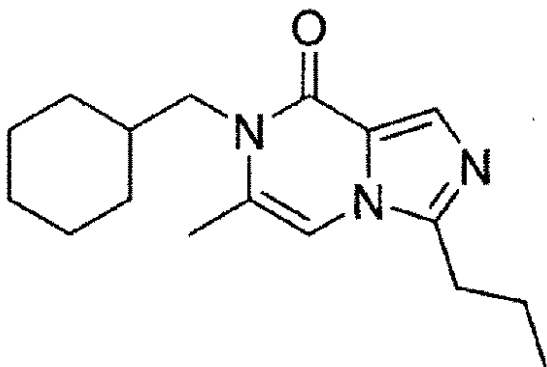
¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.91(s, 1H), 7.16(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.85(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.73(s, 2H), 5.17(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.67-3.63(m, 2H), 3.14-3.08(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.90-1.87(m, 3H), 1.75-1.62(m, 2H), 1.28(d, J=6.0 Hz, 6H).

LC-MS: t_R=2.133 min(方法17), m/z=382.1 [M+H]⁺.

【0378】

実施例85:

【化119】



7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-3-プロピルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1：3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(1 g、4.39 mmol、1当量)及びCs₂CO₃(2.86 g、8.78 mmol、2当量)のDMF(20 mL)溶液に、(ブロモメチル)シクロヘキサン(1.55 g、8.78 mmol、1.22 mL、2当量)を加えた。混合物を60℃で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル=5:1~3:1でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。3-ブロモ-7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(1 g、3.02 mmol、収率69%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.86(s, 1H), 6.80(s, 1H), 3.79(d, J=7.2 Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 1.75-1.66(m, 6H), 1.22-1.04(m, 5H).

LC-MS: t_R=0.791 min(方法15), m/z=325.9 [M+H]⁺.

【0379】

工程2：ジオキサン(4 mL)とH₂O(1 mL)中の3-ブロモ-7-(シクロヘキシルメチル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200 mg、617 μ mol、1当量)及び(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(ブ

ロパー１－エン－１－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１５５ｍｇ、９２５μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（９０ｍｇ、１２３μｍｏｌ、０．２０当量）及びCs₂CO₃（４０２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、２当量）をN₂雰囲気下で加えた。混合物を、マイクロ波条件下で９０℃で２時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を加え、混合物をEtOAc（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。（Ｅ）－７－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－３－（プロパー１－エン－１－イル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－８（７Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、５０４．５９μｍｏｌ、収率８２％）を得た。

10

【０３８０】

工程３：（Ｅ）－７－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－３－（プロパー１－エン－１－イル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－８（７Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、５２６μｍｏｌ、１当量）のEtOAc（３０ｍＬ）溶液に、Pd-C（１０％、４０ｍｇ、ウェット）をN₂下で加えた。懸濁液を、数回真空下で脱気し、H₂でパージした。混合物を、H₂（１５ｐｓｉ）下で、２５℃で１８時間撹拌した。混合物を濾過し、残渣をEtOAc（２０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮した。残渣を分取LC-MSにより精製すると、７－（シクロヘキシルメチル）－６－メチル－３－プロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－８（７Ｈ）－オン（９５．５ｍｇ、３２１μｍｏｌ、収率６１％）を与えた。

20

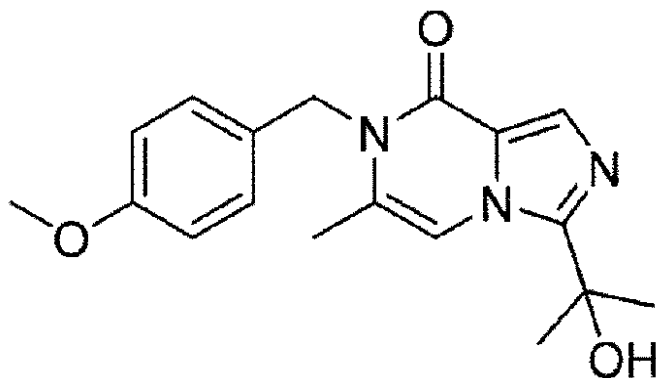
¹H NMR（４００MHz）： ７．８３（s，１H），６．６６（s，１H），３．７８（d，J＝７．２Hz，２H），２．８１（t，J＝７．６Hz，２H），２．２６（s，３H），１．８６－１．８４（m，２H），１．７６－１．６７（m，６H），１．１９－１．１７（m，３H），１．０５－１．０１（m，５H）。

LC-MS：t_R＝１．６８min（方法１７），m/z＝２８８．３〔M+H〕⁺。

【０３８１】

実施例８６：

【化１２０】



30

３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－７－（４－メトキシベンジル）－６－メチルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－８（７Ｈ）－オン：

40

工程１：NaH（２．６４ｇ、６６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％、２．２０当量）を、０℃のDMF（３０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３．１２ｇ、３０ｍｍｏｌ、１当量）に加えた。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。（プロモメチル）ベンゼン（１０．２６ｇ、６０ｍｍｏｌ、７．１３ｍＬ、２当量）を、２０℃の反応混合物に加え、２０℃で１６時間撹拌した。混合物をH₂O（３０ｍＬ）によりクエンチし、HCl（１M、水溶液）によりpH＝７に調整した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、H₂O（２０ｍＬ）及びブラインにより洗浄した。残渣をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。¹H NMRは、化合物が所望の生成物であることを示した。ベンジル２－（ベンジルオキシ）－２－メチルプロパノアート（３．

50

9.8 g、1.4 mmol、収率 47%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.40–7.32 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.58 (s, 6H).

【0382】

工程 2: H_2O (20 mL) と、THF (20 mL) と、MeOH (20 mL) 中のベンジル 2- (ベンジルオキシ) -2-メチルプロパノアート (2 g、7.03 mmol、1 当量) の溶液に、NaOH (1.12 g、27.98 mmol、3.98 当量) を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を HCl 水溶液 (1 M) により pH = 2 に調整し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。残渣を NaOH 水溶液 (1 M、5 mL) で洗浄し、DCM (15 mL × 3) で抽出した。水溶液を HCl 水溶液 (1 M、水溶液) により pH = 2 に調整し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (15 mL × 2) 及びブラインで洗浄した。混合物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。2- (ベンジルオキシ) -2-メチルプロパン酸 (1.36 g、7 mmol、収率 100%) を得た。

【0383】

工程 3: 2- (ベンジルオキシ) -2-メチルプロパン酸 (500 mg、2.64 mmol、1 当量、HCl) の DCM (10 mL) 溶液に、DIPEA (1.02 g、7.92 mmol、1.38 mL、3 当量) を加えた。混合物を、(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メタンアミン塩酸塩 (513 mg、2.64 mmol、1 当量) 及び HATU (1.20 g、3.17 mmol、1.20 当量) に加えた。混合物を 18 °C で 16 時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) で洗浄し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。2- (ベンジルオキシ) -N- ((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパンアミド (617 mg、1.75 mmol、収率 66%) を得た。

【0384】

工程 4: 2- (ベンジルオキシ) -N- ((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパンアミド (1.40 g、4.25 mmol、1 当量) のジオキサン (20 mL) 溶液に、POCl₃ (1.30 g、8.50 mmol、790 μL 、2 当量) を加えた。混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を H_2O (15 mL) によりクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液により 7 より高い pH に調整した。混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。3- (2- (ベンジルオキシ) プロパン-2-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (375 mg、1.26 mmol、収率 30%) を得た。

【0385】

工程 5: 3- (2- (ベンジルオキシ) プロパン-2-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (264 mg、888 μmol 、1 当量) の DMF (10 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (579 mg、1.78 mmol、2 当量) 及び 1- (クロロメチル) -4-メトキシベンゼン (180.76 mg、1.15 mmol、1578 μL 、1.30 当量) を加えた。混合物を 60 °C で 4 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物を H_2O (25 mL) により洗浄し、DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。3- (2- (ベンジルオキシ) プロパン-2-イル) -7- (4-メトキシベンジル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (445 mg、998 μmol 、収率 64%) を得た。

【0386】

工程 6: 3- (2- (ベンジルオキシ) プロパン-2-イル) -7- (4-メトキシベンジル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8 (7H) -オン (345 mg、826 μmol 、1 当量) の MeOH (60 mL) 溶液に、Pd/C (10%、ウェット) (40 mg) を加えた。混合物を、 H_2 (30 psi) の圧力で攪拌した。混合物を

18℃で8時間攪拌した。混合物を濾過した。濾過された溶液を真空下で濃縮した。残渣をTLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）により精製した。3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（98mg、292μmol、収率35%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (d, J=12Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.216-2.192 (m, 4H), 1.76 (s, 3H).

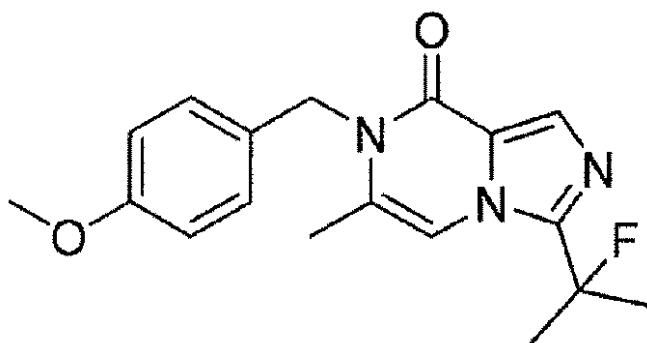
LC-MS: t_R = 1.906 min (方法13), m/z = 328.2 [M+H]⁺.

【0387】

10

実施例87:

【化121】



20

3-（2-フルオロプロパン-2-イル）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（75mg、229.09μmol、1当量）のDCM（10mL）溶液に、DAST（40.6mg、252μmol、33μL、1.10当量）を-78℃で加えた。混合物を18℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O（10mL）によりクエンチし、DCM（15mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をTLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）により精製した。3-（2-フルオロプロパン-2-イル）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（68mg、206μmol、収率64%）を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.89 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

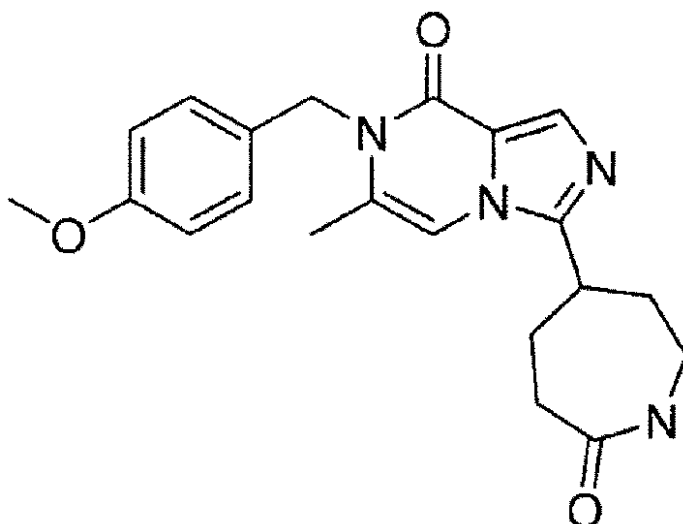
LC-MS: t_R = 1.906 min (方法13), m/z = 328.2 [M+H]⁺.

【0388】

実施例88:

40

【化 1 2 2】



10

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(500 mg、2.64 mmol、1当量)及び7-オキソアゼパン-4-カルボン酸(456 mg、2.90 mmol、1.10当量)のDCM(45 mL)溶液に、HATU(1.20 g、3.17 mmol、1.20当量)及びDIPEA(1.02 g、7.92 mmol、3当量)を加えた。混合物を18℃で16時間攪拌した。混合物をH₂O(30 mL)によりクエンチし、DCM(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル-7-オキソアゼパン-4-カルボキサミド(493 mg、1.58 mmol、収率60%)を得た。

20

【0389】

工程2: N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル-7-オキソアゼパン-4-カルボキサミド(463 mg、1.58 mmol、1当量)を、イートン試薬(7.7重量%五酸化リンのメタンスルホン酸溶液)(3.04 g、12.77 mmol、2 mL、8.08当量)に加えた。混合物を60℃で7時間攪拌した。混合物を氷(30 g)に加えた。混合物を、NH₃(MeOH)により7より高いpHに調整した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を、DCM:MeOH=10:1により洗浄した。混合物を濾過した。濾過された溶液を真空下で濃縮した。6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(45 mg、165.83 µmol、収率11%)を得た。

30

¹H NMR(MeOD 400 MHz): 7.77(s, 1H), 7.23(s, 2H), 3.49-3.39(m, 3H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.55-2.51(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.11-2.09(m, 2H), 1.93-1.86(m, 2H).

40

【0390】

工程3: 6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(45 mg、173 µmol、1当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(32 mg、207 µmol、28 µL、1.20当量)のDMF(3 mL)溶液に、Cs₂CO₃(113 mg、346 µmol、2当量)を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O(10 mL)により洗浄し、DCM(15 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をTLC(DCM:MeOH=10:1)により精製した。7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(7-オキソアゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(12 mg、32 µ

50

mol、収率18%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7.89 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62–3.49 (m, 1H), 3.42–3.30 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.77–2.72 (m, 1H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10–2.01 (m, 4H).

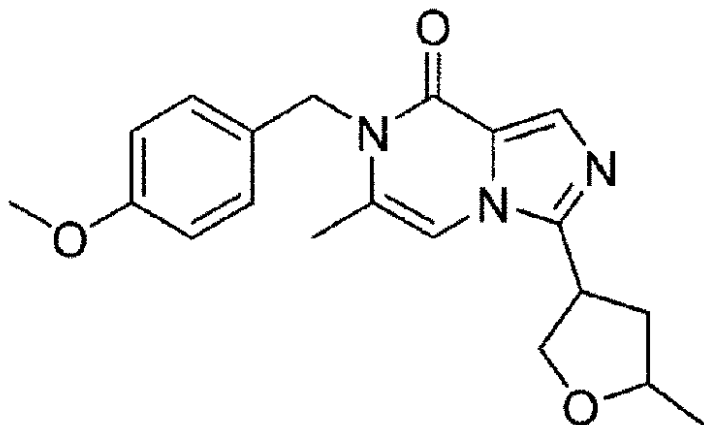
LC-MS: $t_R=1.748\text{ min}$ (方法13), $m/z=381.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0391】

実施例89:

10

【化123】



20

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(200mg、1.05mmol、1当量、HCl)及び5-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(137mg、1.05mmol、1当量)のDCM(10mL)溶液に、HATU(481mg、1.27mmol、1.20当量)及びDIPEA(409mg、3.16mmol、553 μL 、3当量)を加えた。混合物を18℃で16時間攪拌した。混合物を H_2O (20mL)で洗浄し、DCM(20mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(211mg、795 μmol 、収率76%)を得た。

30

【0392】

工程2: N-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミド(191mg、720 μmol 、1当量)のジオキサン(5mL)溶液に、 POCl_3 (221mg、1.44mmol、134 μL 、2当量)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を H_2O (20mL)で洗浄し、DCM(20mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。6-メチル-3-(5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(167mg)を得た。

40

【0393】

工程3: 6-メチル-3-(5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(138mg、592 μmol 、1当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(120mg、769 μmol 、1.30当量)のDMF(10mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (386mg、1.18mmol、2当量)を加えた。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物を H_2O (20mL)で洗浄し、及びDCM(15mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (40mL $\times$ 3、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮

50

した。残渣を分取HPLC（塩基）により精製した。7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（10mg、28μmol、収率5%）を得た。

¹H NMR（CDCl₃ 400MHz）： 7.90（s, 1H）, 7.16（d, J=8.4Hz, 2H）, 6.87-6.82（m, 3H）, 5.17（s, 2H）, 4.19-4.14（m, 3H）, 3.79-3.71（m, 4H）, 2.54-2.47（m, 1H）, 2.20（s, 3H）, 2.04-1.96（m, 1H）, 1.40（s, J=6.0Hz, 3H）.

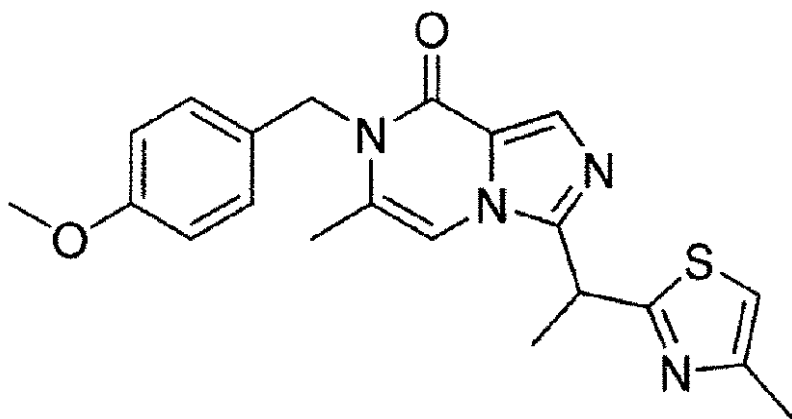
LC-MS：t_R=2.036min（方法13）, m/z=354.2 [M+H]⁺.

【0394】

10

実施例90：

【化124】



20

7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（1-（4-メチルチアゾール-2-イル）エチル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン：

工程1：（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩（150mg、791μmol、1当量）の乾燥DMF（5mL）溶液に、トリエチルアミン（240mg、2.37mmol、329μL、3当量）、2-（4-メチルチアゾール-2-イル）プロピオン酸ナトリウム（153mg、791μmol、1当量）、及びHATU（361mg、949μmol、1.20当量）を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。H₂O（5mL）を加え、混合物をDCM（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をH₂O（20mL）、ブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中0%～50%酢酸エチル）により精製すると、N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2-（4-メチルチアゾール-2-イル）プロパンアミド（210mg、収率87%）を与えた。

30

【0395】

工程2：N-（（3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル）メチル）-2-（4-メチルチアゾール-2-イル）プロパンアミド（200mg、653μmol、1当量）の乾燥ジオキサン（5mL）溶液に、POCl₃（200mg、1.31mmol、121μL、2当量）を加えた。混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を15℃に冷却し、水（5mL）に注いだ。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液によりpH8に調整し、DCM（20mL×2）で抽出した。合わせた有機液を、H₂O（20mL）、ブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、6-メチル-3-（1-（4-メチルチアゾール-2-イル）エチル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール（160mg）を与えた。

40

【0396】

工程3：6-メチル-3-（1-（4-メチルチアゾール-2-イル）エチル）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8-オール（180mg、656μmol、1当量）のDM

50

F (5 mL) 溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (123 mg、787 μmol 、107 μL 、1.20 当量) 及び Cs_2CO_3 (428 mg、1.31 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮した。DCM (20 mL) 及び H_2O (10 mL) を加えた。混合物を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を H_2O (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 LC-MS により精製すると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル)エチル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (30 mg、収率 12%) を与えた。

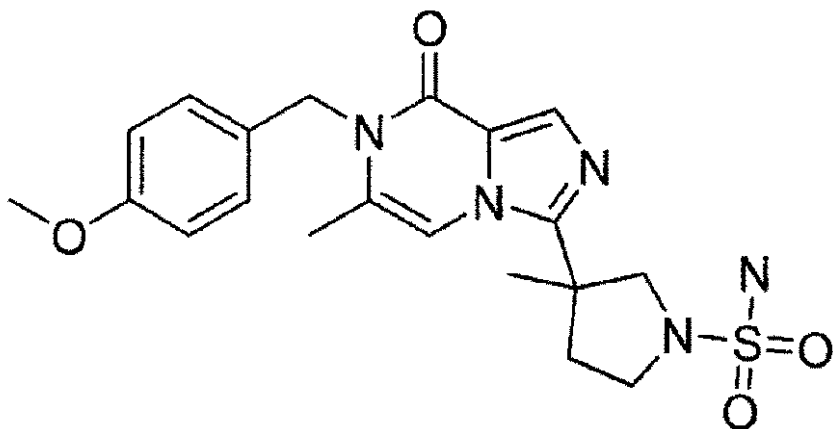
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.19–5.06 (m, 2H), 4.76 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (d, $J=7.2$ Hz, 1H).

LC-MS: $t_R=2.532$ min (方法 11), $m/z=395.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0397】

実施例 91:

【化 125】



3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-スルホンアミド:

工程 1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン (200 mg、1.05 mmol、1 当量、HCl) 及び 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (304 mg、1.16 mmol、1.10 当量) の DCM (10 mL) 溶液に、HATU (479 mg、1.26 mmol、1.20 当量) 及び DIPEA (407 mg、3.15 mmol、550 μL 、3 当量) を加えた。混合物を 18 °C で 16 時間攪拌した。混合物を H_2O (30 mL) によりクエンチし、DCM (25 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。ベンジル 3-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)カルバモイル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (420 mg、1.01 mmol、収率 96%) を得た。

【0398】

工程 2: ベンジル 3-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)カルバモイル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (390 mg、979 μmol 、1 当量) のジオキサン (15 mL) 溶液に、 POCl_3 (300 mg、1.96 mmol、182 μL 、2 当量) を加えた。混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。溶液を H_2O (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。ベンジル 3-メチル-3-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン

ー1ーカルボキシラート (170 mg、423 μmol 、収率43%)を得た。

【0399】

工程3：ベンジル3-メチル-3-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (290 mg、791 μmol 、1当量)及び二炭酸ジ-tert-ブチル (207 mg、950 μmol 、218 μL 、1.20当量)のMeOH (200 mL)溶液に、Pd/C (10%、ウェット) (140 mg)を加えた。懸濁液を、数回、真空下で脱気し、 H_2 でバージした。混合物を、 H_2 (30 psi)下で、25°Cで5時間攪拌した。混合物を濾過した。濾過された溶液を真空下で濃縮した。tert-ブチル3-メチル-3-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (204 mg、614 μmol 、収率78%)を得た。

10

【0400】

工程4：tert-ブチル3-メチル-3-(6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (274 mg、824 μmol 、1当量)及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (155 mg、989 μmol 、135 μL 、1.20当量)のDMF (15 mL)溶液に、 Cs_2CO_3 (537 mg、1.65 mmol、2当量)を加えた。混合物を80°Cで14時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物を H_2O (15 mL)で洗浄し、DCM (15 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を H_2O (30 mL $\times$ 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。tert-ブチル3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (291 mg、537 μmol 、収率65%)を得た。

20

【0401】

工程5：tert-ブチル3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (288 mg、636 μmol 、1当量)の酢酸エチル (4 mL)溶液に、HCl/EtOAc (4 M、4 mL、25当量)を加えた。混合物を18°Cで4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (247 mg、粗製、HCl)を得た。生成物を次の工程に直接使用した。

30

【0402】

工程6：7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(3-メチルピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (250 mg、709 μmol 、1当量)及び硫酸ジアミド (82 mg、851 μmol 、51 μL 、1.20当量)のジオキサン (20 mL)溶液に、DIPEA (183 mg、1.42 mmol、248 μL 、2当量)を加えた。混合物を100°Cで24時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL)でクエンチし、DCM (20 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC (塩基)により精製した。3-(7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-8-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-3-メチルピロリジン-1-スルホンアミド (14 mg、32 μmol 、収率5%)を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 6.88-6.82 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.30 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 5H), 1.65-1.59 (m, 4H).

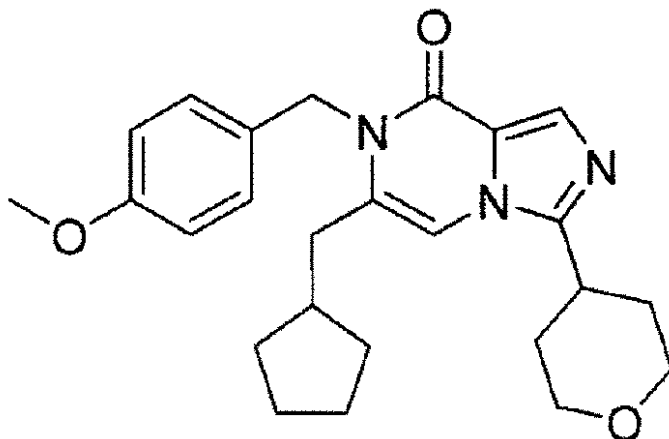
LC-MS : $t_R = 2.055\text{ min}$ (方法13), $m/z = 432.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

50

【0403】

実施例 92:

【化126】



10

6-(シクロペンチルメチル)-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

6-(ブロモメチル)-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(250 mg、0.439 mmol)を-78℃でTHF(20 ml)に溶解させた。シクロペンチルマグネシウムブロミド(0.9 ml、1.8 mmol、エーテル中2モラー)を加え、反応物を一晩放置して室温に温めた。シクロペンチルマグネシウムブロミド(0.9 ml、1.8 mmol、エーテル中2モラー)を加えた。1時間後、反応物を室温に温めた。2時間後、反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、AcOEtで抽出し、有機液をブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を、分取LC-MSにより精製し、6-(シクロペンチルメチル)-7-(4-メトキシベンジル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(26 mg、0.049 mmol)を、TFA塩として、収率11%で単離した。

20

¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) 13.26(b s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.12(d, J=8.2 Hz, 2H), 6.88(m, 3H), 5.21(s, 2H), 4.16(d, J=11.7 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.60(t, J=11.8 Hz, 2H), 3.46(t, J=12.4 Hz, 1H), 2.74(s, 1H), 2.57(d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25-2.07(m, 2H), 1.90(m, 4H), 1.65(m, 4H), 1.23(dt, J=13.2, 7.1 Hz, 2H).

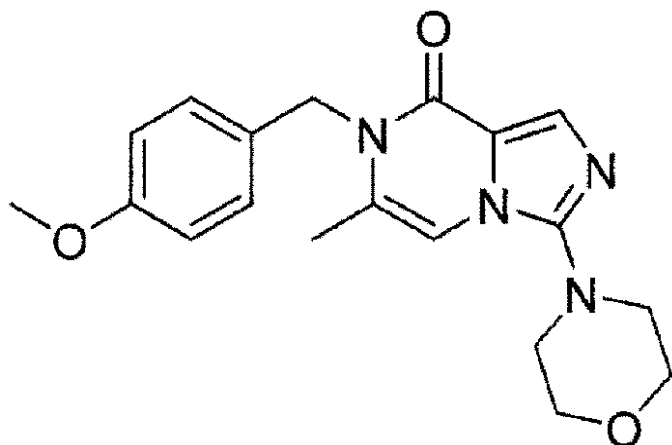
30

LC-MS: t_R=0.69 min(方法5), m/z=422.0[M+H]⁺.

【0404】

実施例 93:

【化 1 2 7】



10

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-モルホリノイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMSO (5 mL) 中の 3-ブロモ-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (300 mg、0.86 mmol) とモルホリン (150 mg、1.72 mmol) の混合物に、CsF (261 mg、1.72 mmol) 及び K_2CO_3 (238 mg、1.72 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 24 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 2) で洗浄し; Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣を分取 TLC (酢酸エチル) により精製すると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-モルホリノイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (18 mg、収率 6%) を与えた。

20

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.76 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.89 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.18 (s, 3H).

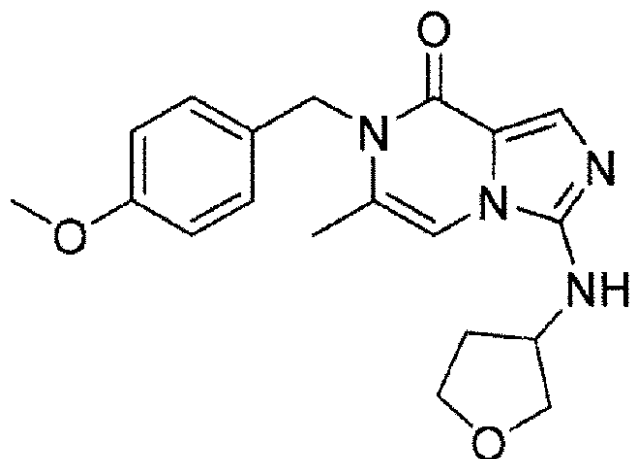
LC-MS: $t_R=2.03$ min (方法 13), $m/z=355.1$ [M+H]⁺.

30

【0405】

実施例 94:

【化 1 2 8】



40

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-ブロモ-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン (60 mg、0.172 mmol) とテトラヒドロフラン-3-アミン (0.04 mL、0.465 mmol) を、NMP (2 mL) と DIPEA (0.

50

23 ml、1.317 mmol) 中で混合した。

【0406】

反応物を、電子レンジ中で、4時間250℃で加熱した。

【0407】

反応物を、シリカゲルで、分取LC-MSにより、及び分取TLC（酢酸エチル中10% EtOH）により精製すると、7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（（テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（2 mg、0.005 mmol）を収率3%で与えた。

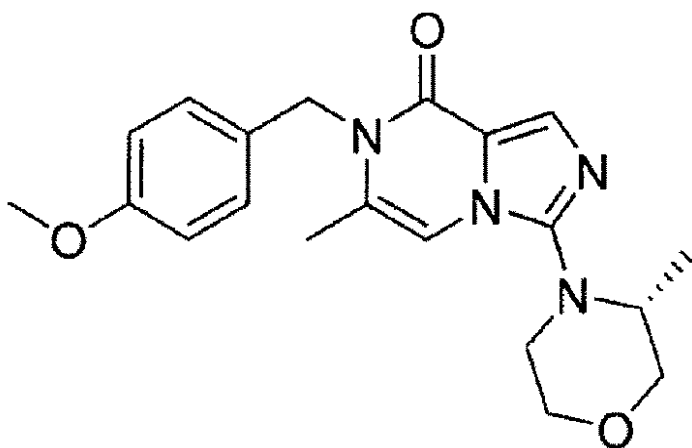
¹H NMR（600 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆） 8.50 (m, NH), 7.68 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.35 (d, J=14 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

LC-MS: t_R = 0.54 min (方法19), m/z = 355.2 [M+H]⁺.

【0408】

実施例95:

【化129】



(R)-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（3-メチルモルホリノ）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン:

3-ブromo-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（80 mg、0.23 mmol）と（R）-3-メチルモルホリン（34.7 mg、0.039 ml、0.343 mmol）をNMP（2.0 mL）中で混合し、DIPEA（0.2 ml、1.1 mmol）を加えた。

【0409】

反応物を、電子レンジ中で、6.5時間250℃で加熱した。

【0410】

反応物を、分取LC-MSにより直接精製すると、（R）-7-（4-メトキシベンジル）-6-メチル-3-（3-メチルモルホリノ）イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8（7H）-オン（10 mg、0.024 mmol）を収率10%で与えた。

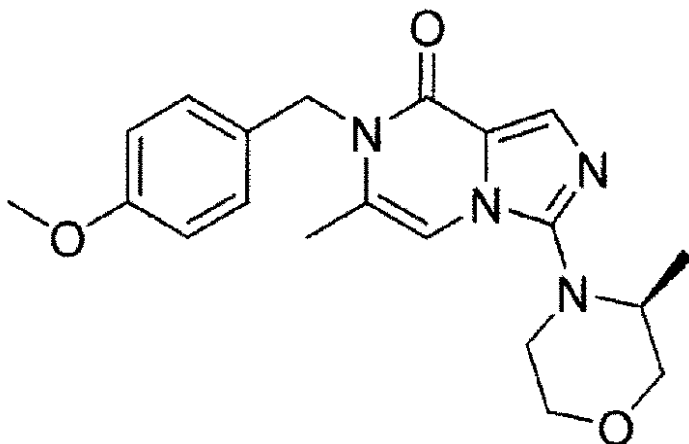
¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d） 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, J=11.7, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.22 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.29 (td, J=7.1, 1.6 Hz, 1H), 1.00 (dd, J=6.4, 1.5 Hz, 3H).

LC-MS: $t_R = 0.65 \text{ min}$ (方法7), $m/z = 369.1$ $[M+H]^+$.

【0411】

実施例96:

【化130】



10

(S)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholin-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazine-8-one:

3-bromo-7-(4-methoxybenzyl)-6-methylimidazo[1,5-a]pyrazine-8-one (80 mg, 0.230 mmol) and (S)-3-methylmorpholine (0.039 ml, 0.343 mmol) in NMP (2 mL) and DIPEA (148 mg, 0.2 ml, 1.1 mmol) were mixed.

20

【0412】

The reaction mixture was heated at 250 °C for 6.5 hours in a microwave. The reaction mixture was purified by LC-MS to directly obtain (S)-7-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-3-(3-methylmorpholin-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazine-8-one (10 mg, 0.028 mmol) in 12% yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.7, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.32 (t, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.28 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.29 (td, $J = 7.1, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.00 (dd, $J = 6.4, 1.5 \text{ Hz}$, 3H).

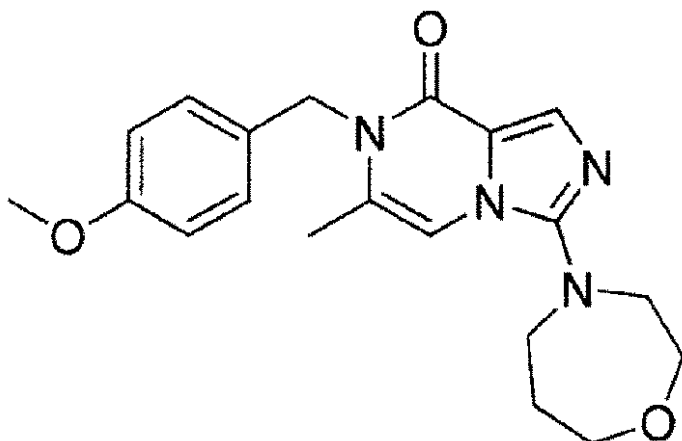
30

LC-MS: $t_R = 0.65 \text{ min}$ (方法7), $m/z = 369.1$ $[M+H]^+$.

【0413】

実施例97:

【化 1 3 1】



10

7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

3-ブロモ-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(149mg、0.428mmol)と1,4-オキサゼパン塩酸塩(100mg、0.727mmol)を、NMP(2.2mL)とDIPEA(296mg、0.4mL、2.29mmol)中で混合した。反応物を3時間250℃で加熱した。

20

【0414】

反応物を分取LC-MSにより直接精製すると、7-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(27mg、0.073mmol)を収率17%で与えた。

^1H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 7.84(s, 1H), 7.14(m, 2H), 6.87(m, 2H), 6.64(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.93(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.80(d, $J=1.7\text{Hz}$, 3H), 3.73(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.09(m, 2H).

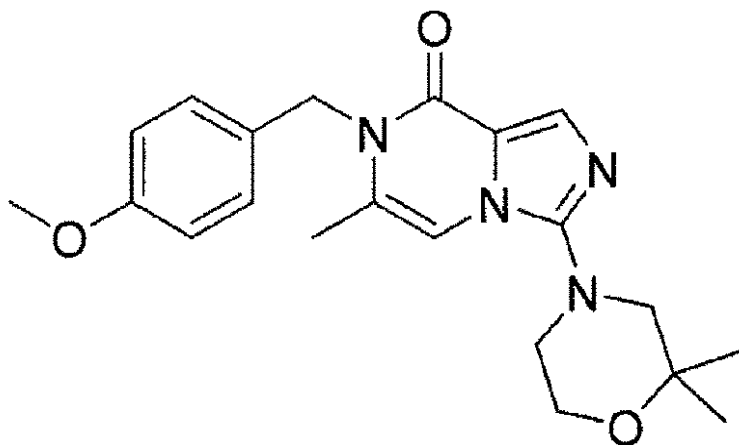
LC-MS: $t_R=0.56\text{min}$ (方法7), $m/z=369.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0415】

30

実施例98:

【化 1 3 2】



40

3-(2,2-ジメチルモルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン:

DMSO(5mL)中の3-ブロモ-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(500mg、1.44mmol)と2,2-ジメチルモルホリン(331mg、2.88mmol)の混合物に、CsF(328mg、2.88mmol)及び K_2CO_3 (299mg、2.88mmol)を加えた

50

。混合物を、100℃で24時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL×2)で洗浄し; Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を分取TLC(酢酸エチル)により精製すると、3-(2,2-ジメチルモルホリノ)-7-(4-メトキシベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(15mg、収率3%)を与えた。

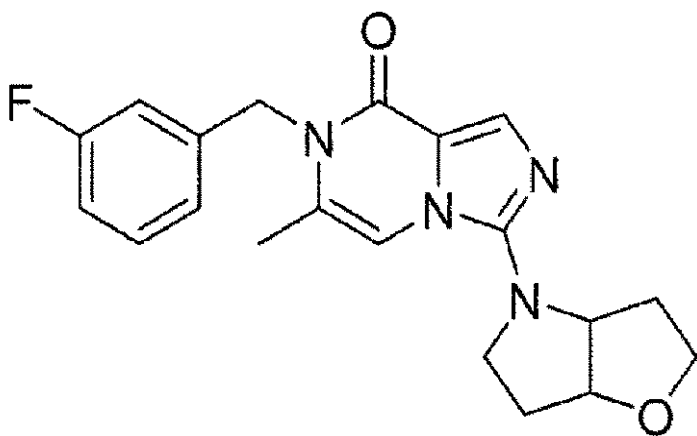
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.75(s, 1H), 7.15(d, J=8.8Hz, 2H), 6.85(d, J=8.8Hz, 2H), 6.60(s, 1H), 5.15(s, 2H), 3.93(t, J=4.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.16(t, J=4.8Hz, 2H), 2.98(s, 2H), 2.18(s, 3H), 1.37(s, 6H).

LC-MS: t_R=2.26min(方法13), m/z=383.1[M+H]⁺.

【0416】

実施例99:

【化133】



7-(3-フルオロベンジル)-3-(ヘキサヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1及び2:

工程1: 3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(3g、13.16mmol)及び1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン(2.99g、15.79mmol)のDMF(50mL)溶液に、K₂CO₃(3.64g、26.3mmol)を加えた。混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×2)で洗浄し; Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をEtOAc(10mL)で洗浄し、濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥させると、3-ブロモ-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(2g、収率45%)を与えた。

【0417】

工程2: DMSO(20mL)中の3-ブロモ-7-(3-フルオロベンジル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(1.2g、3.57mmol)とヘキサヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール(0.5シウ酸(oxalic acid)塩)(678mg、4.28mmol)の混合物に、CsF(542mg、3.57mmol)及びK₂CO₃(1.23g、8.92mmol)を加えた。混合物を120℃で72時間攪拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×2)で洗浄し; Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製すると、化合物3(200mg、収率15%)を与えた。

【0418】

工程3: 7-(3-フルオロベンジル)-3-(ヘキサヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200mg、収率15%)を与えた。

b] ピロール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン(200mg、0.54mmol)をSFCにより精製すると、立体異性体1(48mg)を与えた。

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.74(s, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.01-6.89(m, 3H), 6.73(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.72-4.66(m, 2H), 3.92-3.86(m, 2H), 3.75-3.73(m, 1H), 3.50-3.47(m, 1H), 2.16-2.09(m, 6H), 1.91-1.86(m, 1H).

LC-MS: t_R = 1.90min(方法12), m/z = 369.1 [M+H]⁺. SFC-MS: t_R = 4.44min, ee% > 99%. $D^{20} + 133.00$ (c = 0.10, DCM).

10

【0419】

立体異性体2(32mg)。

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.74(s, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.01-6.89(m, 3H), 6.73(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.74-4.67(m, 2H), 3.92-3.87(m, 2H), 3.75-3.72(m, 1H), 3.50-3.47(m, 1H), 2.16-2.09(m, 6H), 1.91-1.86(m, 1H).

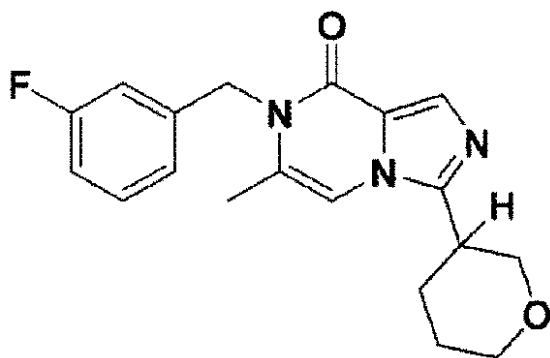
LC-MS: t_R = 1.89min(方法12), m/z = 369.1 [M+H]⁺. SFC-MS: t_R = 5.71min, ee% > 99%. $D^{20} - 82.00$ (c = 0.10, DCM).

20

【0420】

実施例100:

【化134】



30

7-(3-フルオロベンジル)-6-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-8(7H)-オン、立体異性体1及び2:

工程1: (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミン(150mg、979.2mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(127.4mg、979.2mmol)のDCM(10mL)溶液に、HATU(670.2mg、1.8mmol)及びトリエチルアミン(198.2mg、1.9mmol)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を水(15mL)で希釈し、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(EA/MeOH=20/1)により精製すると、N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド(130mg、収率50%)を与えた。

40

【0421】

工程2: N-((3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド(130mg、490mmol)のジオキサン(3mL)溶液に、POCl₃(1.28g、490mmol)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、濃縮した。残渣を、飽和NaHCO₃水溶

50

液により中和し、酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 20 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の8-メトキシ-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン（ 120 mg 、収率99%）を与えた。粗製物を次の工程に直接使用した。

【0422】

工程3：8-メトキシ-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン（ 120 mg 、 485.3 mol ）のジオキサン（ 3 mL ）溶液に、 HCl （ 2 M 、 3 mL ）を加えた。混合物を 80°C で3時間攪拌した。混合物を 25°C に冷却し、濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、 DCM （ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 20 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（ 110 mg 、収率97%）を与えた。粗生成物を次の工程に直接使用した。

10

【0423】

工程4：6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（ 100.0 mg 、 428.7 mol ）及び1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（ 121.6 mg 、 643.0 mol ）の DMF （ 5 mL ）溶液に、 K_2CO_3 （ 118.5 mg 、 857.4 mol ）を加えた。混合物を 80°C で2時間攪拌した。混合物を 25°C に冷却し、水（ 20 mL ）で希釈し、酢酸エチル（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 30 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TL C （ $\text{PE/E A} = 1/1$ ）により精製すると、7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（ 80 mg 、収率54%）を与えた。

20

【0424】

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン（ 80 mg 、 234.3 mol ）を SFC により精製した。

【0425】

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン、立体異性体（*stereoisomer*）1（ 26 mg 、収率33%）を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 400 MHz ）： 7.92 （*s*, 1 H ）， 7.33 – 7.27 （*m*, 1 H ）， 7.00 – 6.89 （*m*, 3 H ）， 6.81 （*s*, 1 H ）， 5.23 （*s*, 2 H ）， 4.11 – 4.03 （*m*, 2 H ）， 3.69 （*t*, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H ）， 3.57 – 3.53 （*m*, 1 H ）， 3.17 – 3.14 （*m*, 1 H ）， 2.18 – 2.11 （*m*, 5 H ）， 1.85 – 1.79 （*m*, 2 H ）。

LC-MS ： $t_{\text{R}} = 2.06 \text{ min}$ （方法3）， $m/z = 342.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 SFC ： $t_{\text{R}} = 5.286 \text{ min}$ ， $ee\% > 99\%$ 。 $\alpha_{\text{D}}^{20} = -3.0$ （ $c = 0.10$, CHCl_3 ）。

40

【0426】

7-（3-フルオロベンジル）-6-メチル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-8（7H）-オン、立体異性体2（ 28 mg 、収率：35%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 400 MHz ）： 7.92 （*s*, 1 H ）， 7.31 – 7.27 （*m*, 1 H ）， 7.00 – 6.89 （*m*, 3 H ）， 6.81 （*s*, 1 H ）， 5.22 （*s*, 2 H ）， 4.11 – 4.03 （*m*, 2 H ）， 3.68 （*t*, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H ）， 3.57 – 3.53 （*m*, 1 H ）， 3.17 – 3.14 （*m*, 1 H ）， 2.18 – 2.11 （*m*, 5 H ）， 1.84 – 1.78 （*m*, 2 H ）。

LC-MS ： $t_{\text{R}} = 2.06 \text{ min}$ （方法3）， $m/z = 342.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 SFC

50

$C : t_R = 6.404 \text{ min}$, $ee\% > 99\%$. $\alpha_D^{20} = +3.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

【0427】

インビトロ試験

PDE1阻害アッセイ

PDE1A、PDE1B、及びPDE1Cアッセイを以下の通り実施した。アッセイを、一定量のPDE1酵素（環状ヌクレオチド基質の20～25%を転化するのに充分）、緩衝液（50mM HEPES pH7.6；10mM MgCl_2 ；0.02% Tween 20）、0.1mg/ml BSA、15nMトリチウム標識cAMP、及び様々な量の阻害剤を含む60 μL 試料で実施した。環状ヌクレオチド基質の添加により反応を開始し、反応を1時間室温で進行させ、20 μL （0.2mg）のケイ酸イットリウムSPAビーズ（PerkinElmer）との混合により停止した。ビーズを1時間暗所で沈殿させてから、プレートをWallac 1450 Microbetaカウンターで計測した。測定されたシグナルを、阻害されていない対照（100%）に対する活性に変換し、Xlfit（モデル205、IDBS）を利用してIC₅₀値を計算した。

10

【0428】

PDE9阻害アッセイ

PDE9アッセイは、例えば以下の通り実施できる：アッセイは、一定量の関連するPDE酵素（環状ヌクレオチド基質の20～25%を転化するのに充分）、緩衝液（50mM HEPES pH7.6；10mM MgCl_2 ；0.02% Tween 20）、0.1mg/ml BSA、225pCiの³H標識環状ヌクレオチド基質、最終濃度5nMまでのトリチウム標識cAMP、及び様々な量の阻害剤を含む60 μL 試料で実施する。環状ヌクレオチド基質の添加により反応を開始し、反応を1時間室温で進行させ、15 μL の8mg/mLケイ酸イットリウムSPAビーズ（Amersham）との混合により停止する。ビーズを1時間暗所で沈殿させてから、プレートをWallac 1450 Microbetaカウンターで計測する。測定されたシグナルを、阻害されていない対照（100%）に対する活性に変換でき、EXCELへのXlfit機能拡張を利用してIC₅₀値を計算できる。

20

【0429】

本発明の文脈では、アッセイは、10nMの³H-cAMPの20～25%を転化するのに充分なPDE9及び様々な量の阻害剤を含む60 μL アッセイ緩衝液（50mM HEPES pH7.6；10mM MgCl_2 ；0.02% Tween 20）で実施した。1時間のインキュベーションの後、反応を、15 μL の8mg/mLケイ酸イットリウムSPAビーズ（Amersham）の添加により停止した。ビーズを1時間暗所で沈殿させてから、プレートをWallac 1450 Microbetaカウンターで計測した。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/077503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4188 A61K31/4985 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18
A61P25/24 A61P25/28

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/135767 A1 (FENG JUN [US] ET AL) 22 June 2006 (2006-06-22) page 42, left column, last compound; claims	1
A	----- WO 2013/053690 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 18 April 2013 (2013-04-18) cited in the application claims -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2018

Date of mailing of the international search report

07/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/077503

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006135767 A1	22-06-2006	EP 1828192 A2	05-09-2007
		EP 2805953 A1	26-11-2014
		JP 2008524331 A	10-07-2008
		US 2006135767 A1	22-06-2006
		US 2011087022 A1	14-04-2011
		WO 2006068978 A2	29-06-2006

WO 2013053690 A1	18-04-2013	AU 2012323085 A1	02-04-2015
		AU 2017201873 A1	06-04-2017
		CA 2886885 A1	18-04-2013
		CN 104703987 A	10-06-2015
		CN 106905324 A	30-06-2017
		EP 2906562 A1	19-08-2015
		EP 3121178 A1	25-01-2017
		HK 1211023 A1	13-05-2016
		JP 2015531401 A	02-11-2015
		MA 37958 A1	30-11-2017
		SG 11201502728W A	28-05-2015
		TN 2015000100 A1	29-06-2016
		US 2015274736 A1	01-10-2015
		US 2017173018 A1	22-06-2017
		WO 2013053690 A1	18-04-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/553	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (72)発明者 ケーラー, ジャン
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内
- (72)発明者 ラスムッセン, ラーズ, キューン
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内
- (72)発明者 ランガード, モーテン
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内
- (72)発明者 ジェシン, ミッケル
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内
- (72)発明者 バイタル, パウロ, ジョージ, ヴィエラ
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内
- (72)発明者 ユール, カーステン
デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オットイリアベエイ 9 ハー・ルンドベック・アクチエゼ
ルスカベット内

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG03 HH01 HH02 HH03 HH04
4C072 MM08 UU01
4C084 AA19 NA05 NA14 ZA062 ZA151 ZA161 ZB112 ZC202 ZC412 ZC422
ZC751
4C085 AA14 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA15 ZA16
ZC20 ZC75