

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7649283号

(P7649283)

(45)発行日 令和7年3月19日(2025.3.19)

(24)登録日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 1 1 1

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/542(2006.01)

A 6 1 K 31/542

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 32 (全168頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-500908(P2022-500908)

(86)(22)出願日 令和2年7月7日(2020.7.7)

(65)公表番号 特表2022-539604(P2022-539604
A)

(43)公表日 令和4年9月12日(2022.9.12)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/069074

(87)国際公開番号 WO2021/005034

(87)国際公開日 令和3年1月14日(2021.1.14)

審査請求日 令和5年3月30日(2023.3.30)

(31)優先権主張番号 19185088.2

(32)優先日 令和1年7月9日(2019.7.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 591003013

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCHE
E AKTIENGESELLSCHAFTスイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 グレター, ウーヴェ

スイス国, 4 0 7 0 パーゼル, グレン
ツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェ
ー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ
・アーゲー

(72)発明者 ホルンスベルガー, ブノワ

最終頁に続く

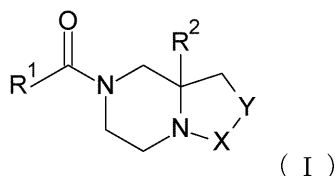
(54)【発明の名称】 新規複素環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



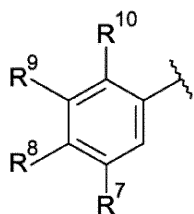
(式中、

Xは、 $-CH_2CR^3R^4-$ 、または $-CH=CR^3-$ (アスタリスクは、XがYと結合する点を示す) であり、Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり、 R^1 は、

(a) ハロゲンから選択される1つの置換基で置換された、5～14員のヘテロアリアル、または

(b)

【化 2】

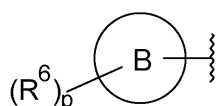


基であり、

R^2 は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^3 は、

【化 3】



基であり、

R^4 は、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ、シアノまたはオキソであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $C_6 - C_{14}$ -アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルキル、オキソ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル、 $C_3 - C_{14}$ -シクロアルキルまたはシアノであり、前記5～14員のヘテロアリールまたは $C_6 - C_{14}$ -アリールは、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルおよび $C_1 - C_6$ -アルコキシから選択される1～2個の置換基で場合により置換されており、

R^7 は、水素または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^8 は、水素または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ、または下記式：

【化 4】



の基であり、

R^{10} は、水素、ハロゲン、またはシアノであり、

AおよびBは、それぞれ独立して、5～14員のヘテロアリール、 $C_6 - C_{14}$ -アリール、3～14員のヘテロシクリルまたは $C_3 - C_{14}$ -シクロアルキルであり、

nおよびpは、それぞれ独立して、1、2、3、4または5である)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Xが、 $-CH_2CR^3R^4-$ である、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Yが、 $-O-$ または $-S-$ である、請求項1または2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Yが $-O-$ である、請求項1または2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

R²が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R⁴が、水素またはヒドロキシである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R⁵が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキル、シアノまたはオキソである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

R⁵が、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはオキソである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁵が、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシまたはオキソである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R⁶が、水素、ハロゲン、C₆-C₁₄-アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、オキソ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₁₄-シクロアルキルまたはシアノであり、前記 5～14員のヘテロアリールまたはC₆-C₁₄-アリールが、ハロゲン、C₁-C₆-アルキルおよびC₁-C₆-アルコキシから選択される1個の置換基で場合により置換されている、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 11】

R⁶が、ハロゲン、オキソ、ハロ-C₁-C₆-アルキルまたはハロ-C₁-C₆-アルコキシである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R⁶が、クロロ、フルオロ、オキソ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 13】

nが、1または2である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

pが、1、2または3である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

pが、1または2である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

Aが、5～14員のヘテロアリール、C₆-C₁₄-アリールまたは3～14員のヘテロシクリルである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

Aが、5～14員のヘテロアリールまたは3～14員のヘテロシクリルである、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Aが、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリルまたは1,2-ジヒドロピリジニルである

50

、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

B が、C₆－C₁₄－アリール、5～14 員のヘテロアリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

B が、フェニル、1,2-ジヒドロピリジニルまたはピリジニルである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

式 (I) の化合物が、下記の化合物：

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

(2-ブromo-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン；

(4-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (3-bromo-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (4-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3R, 9aS) - 3 - [4-フルオロ-3 - [rac - (E) - プロパ-1-エニル] フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (4-フルオロ-3-フェニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

[(3S, 9aS) - 3 - (4-フルオロ-3-フェニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (4-フルオロ-3-プロパ-1-イニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

[(3, 9aS) - 3 - (3-シアノ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (4-クロロ-3-キノリル) メタノン；

[(3S, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-

10

20

30

40

50

イル] - (2-クロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3, 5-ジメトキシ-フェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3, 4-ジメトキシ-フェニル) メタノン;

2 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 6-メチル-ベンゾニトリル;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-フェニル-フェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-シクロプロピル-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(5-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(4-メチル-3-ピリジル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-メチル-4-ピリジル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジン-4-イル-フェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(2-ピリジル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジン-3-イル-フェニル) メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(rel-3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 9 a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(rel-3 S, 9 a R) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 9 a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

10

20

30

40

50

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (4 - メチルピリダジン - 3 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (5 - メチルピリミジン - 4 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (4 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - モルホリノ - フェニル) メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1 H - トリアゾール - 5 - イル) フェニル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン;

[(3 S, 9 a R) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン;

[3 - (3 - ビシクロ [4. 2. 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン;

(2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - [3 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] メタノン;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 -

10

20

30

40

50

イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]
メタノン;

[(3S, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7,
9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]
メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3S, 9aS) - 3 - (2, 4-
ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-
ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3R, 9aR) - 3 - (2, 4-
ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-
ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9aR) - 3 - (5-
ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2,
1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3S, 9aR) - 3 - (5-ブ
romo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2,
1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3S, 9aS) - 3 - (5-ク
ロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2,
1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9aS) - 3 - (5-ク
ロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2,
1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3S, 9aS) - 3 - (1H-
ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサ
ヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3R, 9aR) - 3 - (1H-
ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサ
ヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3S, 9aS) - 3 - [6-
(トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-
1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-
3-イル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4]
] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-
イル)フェニル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3R, 9aR) - 3 - (4, 5-
ジクロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジ
ノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3S, 9aS) - 3 - (4,
5-ジクロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラ
ジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

[(9aS) - 3 - [6-(トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 3, 4, 6, 7,
9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]
メタノン;

[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(
3R, 9aS) - 3 - [4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3-ヒドロキシ-1,
4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8

10

20

30

40

50

－イル] メタノン；

[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(9aS)-3-(6-ブromo-3-ピリジル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] メタノン；

[(3S,9aS)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

5 - [(3R,9aS)-8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル] - 2-フルオロ-ベンゾニトリル；

(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル) ((9aS)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル) メタノン；

3 - [(3S,9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル] - 5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン；

3 - [(3R,9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル] - 5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン；

[(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル) メタノン；

3 - [(3R,9aS)-8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル] - 5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン；

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] - [2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン；

4 - [3-[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル；

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] - [3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン；

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン；

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3S,9aS)-3-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル) メタノン；

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R,9aS)-3-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル) メタノン；

[(3S,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オ

10

20

30

40

50

キサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

[(3S, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-オキサゾール-4-イル-フェニル)メタノン;

[3-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン;

[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(3S, 9aS) - 3-フルオロ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]メタノン;

10

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]メタノン;

[(3R, 9aS) - 3-(4-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン;

[(3S, 9aS) - 3-(4-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン;

20

[(3R, 9aS) - 3-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

[(3R, 9aS) - 3-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

[(9aS) - 3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] - 6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

30

[(3R, 9aS) - 3-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

[(3S, 9aS) - 3-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

[(3S, 9aS) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン;

40

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3-[5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3-[4-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]メタノン;

3-[(3R, 9aS) - 8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル] - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ

50

ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-2-オン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-フルオロ-3 - [5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] フェニル] メタノン;

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [3 - [5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] フェニル] メタノン;

10

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [4-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピリジン-2-オン;

5 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピリジン-2-オン;

20

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [5-クロロ-4-ブromo-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン;

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] メタノン;

4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピロール-2-カルボニトリル;

30

[(3R, 9aS) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン;

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン;

4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - [2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロ-5-フルオロフェニル] - 1H-ピロール-2-カルボニトリル;

40

4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピロール-2-カルボニトリル;

4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロ-5-フルオロフェニル] - 1H-ピリジン-2

50

－オン；

4－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(5－クロロ－2－オキソ－1H－ピリジン－3－イル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－5－フルオロ－フェニル〕－1H－ピロール－2－カルボニトリル；

〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－6－フルオロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

4－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(5－クロロ－2－オキソ－1H－ピリジン－3－イル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－1H－ピロール－2－カルボニトリル；

5－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3, 4－ジクロロフェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－3H－オキサゾール－2－オン；

〔(3R, 9aS)－3－ヒドロキシ－3－〔4－(トリフルオロメチル)フェニル〕－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

〔(3R, 9aS)－3－(4－クロロ－3－フルオロ－フェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

5－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－3H－オキサゾール－2－オン；

5－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3, 4－ジクロロフェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－3H－オキサゾール－2－オン；

4－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－6－メチル－1H－ピリジン－2－オン；

5－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕－6－メチル－1H－ピリジン－2－オン；

〔(3R, 9aS)－3－(3－ブromo－5－クロロ－フェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

4－〔3－〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－カルボニル〕－2－クロロ－フェニル〕ピペラジン－2－オン；

〔(3R, 9aS)－3－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－イソチアゾール－4－イル－フェニル)メタノン；

〔(3R, 9aS)－3－(2, 4, 5－トリフルオロフェニル)－3, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロ－1H－ピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

〔(3R, 9aS)－3－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－ヒドロキシ－1, 4, 6, 7, 9, 9a－ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1－c〕〔1, 4〕オキサジン－8－イル〕－(2－クロロ－3－メトキシ－フェニル)メタノン；

10

20

30

40

50

[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 S, 9 a S) - 3 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - チエニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

4 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - [4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル ;

3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

5 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - フェニル] - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ;

5 - [(3 R, 9 a S) - 8 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル ;

3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

3 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル ;

[(3 S, 9 a S) - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - [2 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 R, 9 a S) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 S, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

10

20

30

40

50

[(9 a S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 3 ,
4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサ
ジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 S , 9 a S) - 3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ
- 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジ
ン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン ;

3 - [(3 R , 9 a S) - 8 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾイ
ル) - 3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 ,
4] オキサジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

[(3 S , 9 a S) - 3 - [5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル
] - 3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4
] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン ;

[(3 R , 9 a S) - 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9
a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル] -
(2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 R , 9 a S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 6 , 7
, 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル] -
(2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

4 - [3 - [(3 S , 9 a S) - 3 - [4 - オクソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1
H - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ
[2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - 5 - フルオロ -
フェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル ;

5 - [3 - [(3 R , 9 a S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ
- 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサ
ジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニ
トリル ;

[(3 R , 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル
) - 3 - ピリジル] - 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c]
[1 , 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 R , 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) -
3 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1
, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

3 - [(3 R , 9 a S) - 8 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 3 , 4 ,
6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジ
ン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

[(9 a S) - 3 - [4 - フルオロ - 3 - (1 - メチルピロール - 3 - イル) フェニル
] - 3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4
] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン ;

[(3 S , 9 a S) - 3 - (3 - ブロモイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシ
- 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサ
ジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン ;

5 - [3 - [(3 R , 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 ,
4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサ
ジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - フェニル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン ;

[(3 S , 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 4 , 6 , 7
, 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 -
イル] - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン ;

[(3 S , 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) チ
アゾール - 4 - イル] - 1 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c
] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン ;

10

20

30

40

50

[(9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] チアジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン; および

[(9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] チアジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン

から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

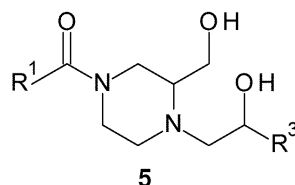
【請求項22】

請求項1から21のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a) ジオール5

10

【化5】

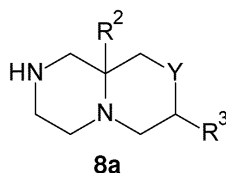


(式中、 R^1 および R^3 は請求項1で定義される通りである)を、エーテル化試薬と反応させて、 X が $-CH_2CH(R^3)-$ であり、 Y が $-O-$ であり、 R^1 および R^3 が請求項1で定義される通りであり、 R^2 が水素である、前記式(I)の化合物を得ること;あるいは

20

(b) アミン8a

【化6】

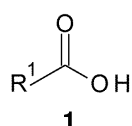


(式中、 Y 、 R^2 および R^3 は請求項1で定義される通りである)を、

カルボン酸1

30

【化7】



(式中、 R^1 は請求項1で定義される通りである)

と、塩基およびカップリング試薬の存在下に反応させて、 X が $-CH_2CH(R^3)-$ であり、 Y 、 R^1 および R^3 が請求項1で定義される通りであり、 R^2 が水素である、前記式(I)の化合物を得ること;あるいは

40

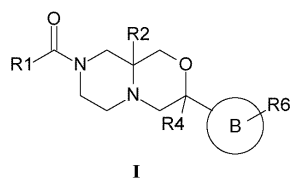
(c) Y が請求項1で定義される通りであり、 X が $-CH_2CR^3R^4-$ であり、 $R^1 \sim R^3$ が請求項1で定義される通りであり、 R^4 がヒドロキシである式(I)の化合物を脱水条件に供して、 Y が請求項1で定義される通りであり、 X が $-CH_2CH(R^3)-$ であり、 $R^1 \sim R^3$ が請求項1で定義される通りである式(I)の化合物、および/または Y が請求項1で定義される通りであり、 X が $-CH=CR^3-$ であり、 $R^1 \sim R^3$ が請求項1で定義される通りである式(I)の化合物を得ること;あるいは

(d) Y が請求項1で定義される通りであり、 X が $-CH_2CR^3R^4-$ であり、 $R^1 \sim R^3$ が請求項1で定義される通りであり、 R^4 がヒドロキシである式(I)の化合物を、求核フッ素化剤と反応させて、 X が $-CH_2CFR^3-$ であり、 $R^1 \sim R^3$ が請求項1で定義される通りである式(I)の化合物を得ること;あるいは

50

(e) 式 (I)

【化 8】

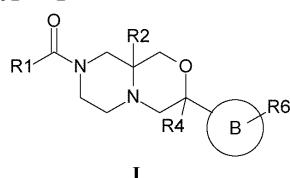


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および B は請求項 1 で定義される通りであり、 R^6 はブロモである)

10

の化合物を、遷移金属触媒クロスカップリング反応に供し、式 (I)

【化 9】



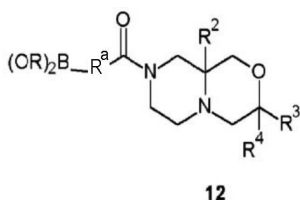
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および B は請求項 1 で定義される通りであり、 R^6 は C_6-C_{14} -アリール、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルキル、シアノ、 C_3-C_{14} -シクロアルキルおよび 5～14 員のヘテロアリールから選択される)

20

の化合物を得ること；あるいは

(f) 化合物 12

【化 10】

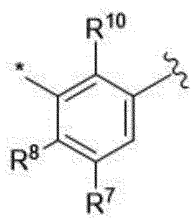


30

B (OR)₂ = B (OH)₂ または
ボロン酸ジナコールエステル

(Ra は、下記式：

【化 11】



40

(R^7 、 R^8 および R^{10} は、請求項 1 で定義される通りであり、アスタリスクは、B (OR)₂ が R^a と結合する点を示す)

の基であり、

$R^2 \sim R^4$ は請求項 1 で定義される通りである)

を、

化合物 13

50

【化 1 2】



13

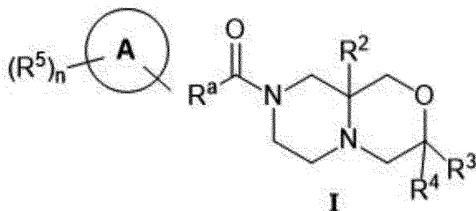
X = Cl, Br, I, OTf

(A、R⁵およびnは請求項1で定義される通りである)

との、遷移金属触媒および有機または無機塩基の存在下でのSuzuki-Miyauraクロスカップリング反応に供し、前記式(I)

10

【化 1 3】



I

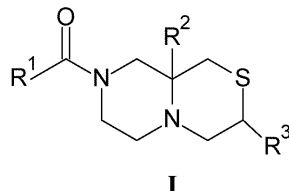
(R^aは、化合物12について先に定義される通りであり、R²～R⁵およびnは請求項1で定義される通りである)

20

の化合物を得ること；あるいは

(g) 式(I)

【化 1 4】



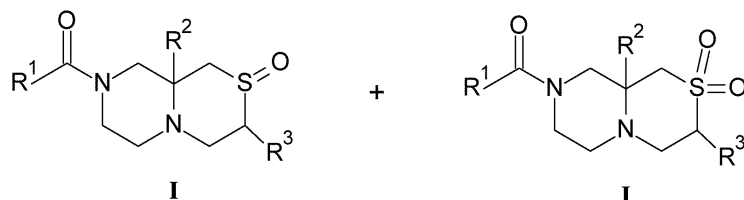
I

(R¹、R²およびR³は請求項1で定義される通りである)

30

の化合物を、酸化剤と反応させて、式(I)

【化 1 5】



I

I

(R¹、R²およびR³は請求項1で定義される通りである)

の化合物を得ること

40

を含む、方法。

【請求項 2 3】

請求項22記載の、式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a) エーテル化試薬が、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン(CMBP、Tsuno-da試薬)であり、

(b) 塩基が、トリメチルアミンまたはジイソプロピルアミンであり、かつカップリング試薬が、HATU、プロピルホスホン酸無水物またはEDC・HClであり、

(c) 脱水条件が、高温でTESおよびTEAを使用して提供され、

(d) 求核フッ素化剤が、DASTであり、

(e) 遷移金属触媒クロスカップリング反応が、Suzuki-Miyaura反応また

50

はSonogashira反応であり、

(f) 遷移金属触媒が、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) + (9,9-ジメチル-9H-キサテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスホラン)(キサントホス)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) ($(\text{A}^{\text{t a P h o s}})_2\text{PdCl}_2$)、またはクロロ[(ジ(1-アダマンチル)-N-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II) ($\text{cat a C X i u m A P d G 2}$)であり、かつ有機または無機塩基が、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、TMEDAまたは炭酸セシウムであり、

(g) 酸化剤が、mCPBA、過酸化水素または過ヨウ素酸ナトリウムである、方法。

10

【請求項24】

前記式(I)の化合物が、モノアシルグリセロールリパーゼに対して10 μM 未満の IC_{50} を有する、請求項1から21のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項25】

治療活性物質として使用するための、請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項26】

請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物と、治療上の不活性担体とを含む、医薬組成物。

20

【請求項27】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害を処置または予防するための、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙縮の処置または予防のための、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防で使用するための、請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

30

【請求項30】

哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙縮の処置または予防で使用するための、請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項31】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

40

【請求項32】

哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙縮の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項1から21および24のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療または予防に有用な有機化合物に関し、特に、哺乳動物における、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、および／またはうつ病の処置または予防のための、モノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

エンドカンナビノイド（EC）は、カンナビノイド受容体（CBR）であるCB1およびCB2と相互作用することによって生物学的作用を発揮する、シグナル伝達脂質である。これらは、神経炎症、神経変性および組織再生を含む複数の生理的過程を調節する（Iannotti, F. A. ら、Progress in lipid research 2016、62、107-28）。脳では、主なエンドカンナビノイドである2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）は、ジアシルグリセロールリパーゼ（DAGL）により産生され、モノアシルグリセロールリパーゼであるMAGLにより加水分解される。MAGLは2-AGの85%を加水分解し、残りの15%は、ABHD6およびABDH12により加水分解される（Nomura, D. K. ら、Science 2011、334、809）。MAGLは脳全体、ならびにニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリア細胞を含むほとんどの脳細胞型で発現する（Chanda, P. K. ら、Molecular pharmacology 2010、78、996；Viader, A. ら、Cell reports 2015、12、798）。2-AGの加水分解はプロスタグランジン（PG）およびロイコトリエン（LT）の前駆体であるアラキドン酸（AA）の形成をもたらす。AAの酸化的代謝は、炎症組織で増加する。炎症過程に関与するアラキドン酸の酸化の2つの主要な酵素経路には、PGを産生するシクロオキシゲナーゼ、およびLTを産生する5-リポキシゲナーゼが存在する。炎症時に形成される種々のシクロオキシゲナーゼ産物の中で、PGE2は最も重要なものの1つである。これらの産物は、炎症部位、例えば神経変性障害に罹患している患者の脳脊髄液中で検出されており、炎症応答および疾患進行に寄与すると考えられている。MAGLを欠くマウス（Mgll^{-/-}）は、神経系で2-AGヒドロラーゼ活性の劇的な低下、および2-AGレベルの劇的な上昇を示すが、一方でアナンダミド（AEA）を含む他のアラキドノイル含有リン脂質および中性脂質種、ならびに他の遊離脂肪酸は変化しなかった。逆に、AAおよびAA由来プロスタグランジン、ならびにプロスタグランジンE2（PGE2）、D2（PGD2）、F2（PGF2）を含む他のエイコサノイド、ならびにトロンボキサンB2（TXB2）のレベルは大きく低下する。ホスホリパーゼA₂（PLA₂）酵素はAAの主要な供給源と考えられてきたが、cPLA₂欠損マウスはそれらの脳においてAAレベルを変化させず、AA産生および脳炎症過程の調節に対する脳におけるMAGLの役割の重要性が高まっている。

【0003】

神経炎症は、以下に限定されるものではないが、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、ならびに不安症および片頭痛などの精神障害）を含む、脳の疾患の一般的な病理学的変化の特徴である。脳では、エイコサノイドおよびプロスタグランジンの産生が神経炎症過程を制御する。炎症誘発物質リポ多糖（LPS）は、Mgll^{-/-}マウスにおいて顕著に鈍化した脳エイコサノイドのロバストで時間依存的な増加を生じる。LPS治療はまた、Mgll^{-/-}マウスで予防されるインターロイキン-1- α （IL-1- α ）、IL-1 β 、IL-6、および腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）を含む炎症性サイトカインの広範な上昇も誘導する。

【0004】

神経炎症は、中枢神経系、ミクログリアおよびアストロサイトの自然免疫細胞の活性化

10

20

30

40

50

により特徴付けられる。抗炎症薬は、前臨床モデルにおいて、グリア細胞の活性化ならびにアルツハイマー病および多発性硬化症を含む疾患の進行を抑制し得ることが報告されている (Lleo A., Cell Mol Life Sci. 2007、64、1403)。重要なことに、MAGL活性の遺伝的および／または薬理的破壊はまた、脳におけるミクログリア細胞のLPS誘導活性化も阻害する (Nomura, D. K.ら、Science 2011、334、809)。

【0005】

その上、MAGL活性の遺伝的および／または薬理的破壊は、以下に限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症を含む神経変性のいくつかの動物モデルにおいて保護的であることが示された。例えば、不可逆的なMAGL阻害剤は、神経炎症および神経変性の前臨床モデルにおいて広く使用されている (Long, J. Z.ら、Nature chemical biology 2009、5、37)。このような阻害剤の全身注射は、脳におけるMgll-/-マウス表現型を再現し、これは2-AGレベルの増加、AAレベルおよび関連するエイコサノイド産生の減少、ならびにLPS誘導神経炎症後のサイトカイン産生およびミクログリア活性化の抑制を含み (Nomura, D. K.ら、Science 2011、334、809)、MAGLが新薬につながるような標的であることを確認している。

【0006】

MAGL活性の遺伝的および／または薬理的破壊に続き、脳においてMAGL天然基質、2-AGの内因性レベルが増加する。2-AGは、例えばマウスにおける抗侵害受容効果 (Ignatowska-Jankowska B.ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015、353、424) および慢性ストレスモデルにおけるうつ病などの精神障害 (Zhong P.ら、Neuropsychopharmacology 2014、39、1763) による疼痛に対して有益な効果を示すことが報告されている。

【0007】

さらに、中枢神経系のミエリン化細胞であるオリゴデンドロサイト (OL) およびその前駆体 (OPC) は、その膜上にカンナビノイド受容体2 (CB2) を発現する。2-AGは、CB1およびCB2受容体の内因性リガンドである。カンナビノイドとMAGLの薬理的阻害との両方が、興奮毒性傷害に対するOLおよびOPCの脆弱性を弱め、よって、神経保護的であり得ることが報告されている (Bernal-Chico, A.ら、Glia 2015、63、163)。加えて、MAGLの薬理的阻害はマウスの脳におけるミエリン化OLの数を増加させ、MAGL阻害がインビボでミエリン化OLにおけるOPCの分化を促進する可能性を示唆している (Alpar, A.ら、Nature communications 2014、5、4421)。MAGLの阻害はまた、進行型多発性硬化症のマウスモデルにおいて再ミエリン化および機能回復を促進することも示された (Fellus A.ら、Journal of Neuroscience 2017、37 (35)、8385)。

最後に、近年では、代謝、特に脂質代謝ががん研究において非常に重要視されている。研究者らは、新規の脂肪酸合成が腫瘍の発生に重要な役割を果たすと考えている。多くの研究は、エンドカンナビノイドが、抗増殖、アポトーシス誘導および抗転移効果を含む、抗腫瘍作用を有することを示した。脂質代謝およびエンドカンナビノイド系の両方に対する重要な分解酵素としてのMAGLは、さらに、遺伝子発現サインの一部として、腫瘍形成の様々な側面に寄与する (Qin, H.ら、Cell Biochem. Biophys. 2014、70、33; Nomura DKら、Cell 2009、140 (1)、49~61; Nomura DKら、Chem. Biol. 2011、18 (7)、846~856)。

【0008】

結論として、MAGLの作用および／または活性化の抑制は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび精神障害の処置または予防のための有望な新しい治療戦略である。さ

10

20

30

40

50

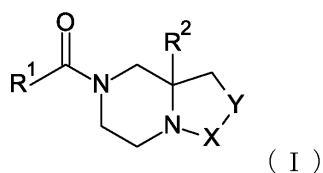
らに、MAGLの作用および／または活性化の抑制は、神経保護およびミエリン再生をもたらすための有望な新しい治療戦略である。このように、新しいMAGL阻害剤に対する未だ満たされていない医学的ニーズは高い。

【発明の概要】

【0009】

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物、

【化1】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、X、およびYは、本明細書において定義される通りである)、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0010】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示される合成スキームのいずれか1つに記載される式(I)の化合物を製造する方法を提供する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の方法に従って製造される場合の、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

20

【0012】

さらなる態様では、本発明は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0013】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物と治療上不活性な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0014】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼを阻害する方法で使用するのための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

30

【0015】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防で使用するのための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0016】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙攣の処置または予防で使用するのための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

定義

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して記載される特徴、整数、特色、化合物、化学的部分または基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む)に開示された特徴の全て、および／またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴および／または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述のいずれの実施形態の詳細にも限定

50

されない。本発明は、本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む）に開示された特徴の任意の新規なものもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の任意の新規なものもしくは任意の新規な組合せに及ぶ。

【0018】

用語「アルキル」は、1～6個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子の、一価または多価の、例えば、一価または二価の、直鎖または分岐の飽和炭化水素基を指す（「C₁－C₆－アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子、例えば、1、2または3個の炭素原子を含む。アルキルのいくつかの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、2－プロピル（イソプロピル）、*n*－ブチル、イソ－ブチル、*sec*－ブチル、*tert*－ブチル、および2，2－ジメチルプロピルが挙げられる。アルキルの特に好ましいが非限定的な例は、メチルである。

【0019】

用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上で定義されたアルキル基を指す。いくつかの好ましい実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子（「C₁－C₆－アルキル」）、例えば、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。アルコキシ基のいくつかの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、*n*－プロポキシ、イソプロポキシ、*n*－ブトキシ、イソブトキシ、1，1－ジメチルプロポキシ、2，2－ジメチルプロポキシ、および*tert*－ブトキシが挙げられる。アルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、メトキシである。

【0020】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I）を指す。好ましくは、用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）またはブロモ（Br）を指す。「ハロゲン」または「ハロ」の特に好ましいが非限定的な例は、フルオロ（F）およびクロロ（Cl）である。

【0021】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、3～14個の環炭素原子の、飽和または部分不飽和の、単環式または二環式の炭化水素基を指す（「C₃－14－シクロアルキル」）。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。「二環式シクロアルキル」とは、共通した2個の炭素原子を有する2つの飽和炭素環からなるシクロアルキル部分、すなわち、2つの環を分離する架橋が、単結合であるか、または1個もしくは2個の環原子の鎖であるかのいずれかであり、スピロ環部分、すなわち、2つの環が1個の共通の環原子を介して結合されているシクロアルキル部分を指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子、例えば3、4、5または6個の炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。シクロアルキルのいくつかの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、および1－ビシクロ[1.1.1]ペンタニルが挙げられる。

【0022】

用語「アリール」は、合計6～14環員（「C₆－14－アリール」）、好ましくは、6～12環員、より好ましくは6～10環員を有する単環式、二環式、または三環式の炭素環式環系であり、系中の少なくとも1つの環は芳香族である。アリールの好ましいが非限定的な例としては、フェニルおよび3－ビシクロ[4.2.0]オクター1（6），2，4－トリエンルが挙げられる。

【0023】

用語「ヘテロアリール」は、合計5～14個の環員（「C₁－13－ヘテロアリール」）、好ましくは5～12個の環員、より好ましくは5～10個の環員を有する一価または多価の単環式、二環式または三環式、好ましくは二環式の環系を指し、系中の少なくとも1

10

20

30

40

50

つの環は芳香族であり、系中の少なくとも1つの環は1つ以上のヘテロ原子を含む。好ましくは、「ヘテロアリール」は、O、SおよびNから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールを指す。最も好ましくは、「ヘテロアリール」は、OおよびNから独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールを指す。ヘテロアリールのいくつかの非限定的な例としては、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、1H-トリアゾール-5-イル、1H-イミダゾール-5-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イルおよびチアゾリルが挙げられる。

【0024】

用語「ヒドロキシ」とは、-OH基を指す。

10

【0025】

用語「シアノ」とは、-CN（ニトリル）基を指す。

【0026】

用語「オキソ」とは、二重結合酸素(=O)を指す。

【0027】

用語「ハロアルキル」とは、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルキル基を指す。好ましくは、「ハロアルキル」とは、アルキル基の1、2または3個の水素原子が、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルキル基を指す。ハロアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2,2-ジフルオロプロピル、1-フルオロ-1-メチル-エチル、2-フルオロ-1,1-ジメチル-エチル、2-フルオロ-2-メチル-プロピル、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルである。

20

【0028】

用語「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルコキシ基を指す。好ましくは、「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基の1、2または3個の水素原子が、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルコキシ基を指す。ハロアルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、および3-フルオロ-2-フルオロ-プロポキシである。

30

【0029】

用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合（例えば、1または2つの二重結合）を有する2～6個の炭素原子の一価または二価の直鎖または分岐炭化水素基（「C₂-C₆-アルケニル」）を意味する。特定の実施形態では、アルケニルは、少なくとも1つの二重結合（例えば、1または2つの二重結合）を有する2～4個の炭素原子を有する。アルケニルの例としては、エテニル、プロペニル、プロパー-2-エニル、イソプロペニル、n-ブテニル（例えば、(Z)-ブター-1-エニル）、イソブテニル、アリル、2-メチルアリル、2-メチルプロパー-1-エニル、およびプロパー-1,2-ジエニルが挙げられる。

40

【0030】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合、例えば1または2つの三重結合を有する2～6個の炭素原子の一価または二価の直鎖または分岐炭化水素基（「C₂-C₆-アルキニル」）を意味する。特定の実施形態では、アルキニルは、少なくとも1つの三重結合を有する2～4個の炭素原子を有する。アルキニルの例としては、エチニル、エチンジイル、プロピニル、n-ブチニルまたはイソブチニルが挙げられる。

【0031】

用語「薬学的に許容される塩」とは、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に塩酸、並びに有機酸、例えば

50

酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステイン等と共に形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。無機塩基に由来する塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩等が含まれるがこれらに限定されない。有機塩基に由来する塩には、第一級、第二級および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が含まれるがこれらに限定されない。式(I)の化合物の特定の薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。

【0032】

用語「保護基」(PG)とは、化学反応が、合成化学の関連する慣用的な意味において、別の保護されていない反応性部位で選択的に行われ得るように、多官能性化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は適切な時に除去される。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基またはヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)およびベンジル(Bn)である。さらなる特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)およびフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)である。例示的な保護基および有機合成におけるそれらの用途は、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts著、第5版、2014年、John Wiley & Sons、ニューヨークに記載されている。

【0033】

式(I)の化合物は、数個の不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体またはジアステレオ異性のラセミ体の混合物として存在し得る。

【0034】

Cahn-Ingold-Prelog則により、不斉炭素原子は、「R」または「S」配置のものであり得る。

【0035】

略語「MAGL」とは、酵素モノアシルグリセロールリパーゼを指す。用語「MAGL」および「モノアシルグリセロールリパーゼ」とは、本明細書において互換的に使用される。

【0036】

用語「処置」とは、本明細書で使用される場合、以下を含む：(1)状態、障害または状況を抑制すること(例えば、維持処置の場合、その少なくとも1つの臨床的症状または無症状の疾患の発症または再発の停止、低減または遅延させること)、および/または(2)状況を緩和すること(すなわち、状態、障害もしくはは状況、またはその臨床的症状もしくはは無症状のうちの少なくとも1つの退行を引き起こすこと)。処置されるべき患者に対する利益は、統計的に有意であるか、または少なくとも患者もしくはは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を処置するために患者に医薬が投与される場合、転帰は必ずしも有効な処置でなくともよいことが理解されるであろう。

【0037】

用語「予防」とは、本明細書で使用される場合、哺乳動物において、特に、状態、障害もしくはは状況に罹患しているかまたは罹患しやすいが、その状態、障害もしくはは状況の臨床的症状または無症状をまだ経験していないかまたは示していないヒトにおいて発症する

10

20

30

40

50

状態、障害または状況の臨床的症状の出現を防止または遅延させることを含む。

用語「神経炎症」とは、本明細書で使用される場合、神経系の2つの部分（中枢神経系（CNS）の脳および脊髄、および末梢神経系（PNS）の分岐末梢神経）の主要な組織成分である神経組織の急性および慢性炎症に関する。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症などの神経変性疾患と関連している。急性神経炎症は、通常、例えば外傷性脳損傷（TBI）の結果として、中枢神経系の損傷直後に起こる。

用語「外傷性脳損傷」（「TBI」、「頭蓋内損傷」としても公知）は、急速な加速もしくは減速、衝撃、爆風、または発射体による貫通などの外部の機械的力に起因する、脳の損傷に関する。

【0038】

用語「神経変性疾患」は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造または機能の進行性喪失に関連する疾患に関する。神経変性疾患の例としては、以下に限定されるものではないが、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

【0039】

用語「精神障害」（精神疾病または精神系障害とも呼ばれる）とは、生活において苦痛または機能不良を引き起こす可能性のある行動または精神パターンに関する。このような特徴は、持続性、再発性および寛解性、または単回エピソードとして生じることがある。精神障害の例としては、不安症およびうつ病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

用語「疼痛」とは、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的および感情的経験に関する。疼痛の例としては、侵害受容性疼痛、慢性疼痛（特発性疼痛を含む）、化学療法誘発性神経障害を含む神経障害性疼痛、幻肢痛および心因性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。疼痛の特定の例は、神経障害性疼痛であり、これは、身体的感情（すなわち、体性感覚系）に關与する神経系のいずれかの部分に影響を及ぼす損傷または疾患によって引き起こされる。一実施形態では、「疼痛」は、切断術または開胸術から生じる神経障害性疼痛である。一実施形態では、「疼痛」は、化学療法誘発性神経障害である。

【0041】

用語「神経毒性」とは、神経系における毒性に関連する。これは、天然または人工の毒性物質（神経毒）に曝されると、神経系の正常な活動が変化して、神経組織に損傷が生じることで発生する。神経毒性の例としては、化学療法、放射線処置、薬物療法、薬物乱用、および臓器移植に使用される物質への曝露、ならびに重金属、ある特定の食品および食品添加物、農薬、工業用および／または洗浄用溶媒、化粧品、およびいくつかの天然に存在する物質への曝露から生じる神経毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

用語「がん」とは、新生物または腫瘍の存在によって特徴付けられる疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、明示的に、肝細胞癌腫、結腸癌発症および卵巣がんを含むが、これらに限定されない。

【0043】

用語「哺乳動物」には、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒトの両方が含まれ、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、およびブタが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい実施形態では、用語「哺乳動物」とは、ヒトを指す。

【0044】

本発明の化合物

第1の態様では、本発明は、式（I）の化合物：

10

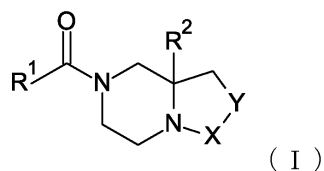
20

30

40

50

【化 2】



またはその薬学的に許容される塩（式中、

X は、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、または $-\text{CH}=\text{CR}^3$ であり、

Y は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ であり、

R^1 は、 C_6-C_{14} -アリール、または 5～14 員のヘテロアリールであり、前記 C_6-C_{14} -アリールまたは 5～14 員のヘテロアリールは、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および

【化 3】

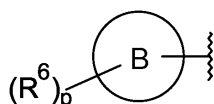


基から独立して選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されており、

R^2 は、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

R^3 は、

【化 4】



基であり、

R^4 は、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、シアノまたはオキソであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、5～14 員のヘテロアリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、前記 5～14 員のヘテロアリールまたは C_6-C_{14} -アリールは、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシから選択される 1～2 個の置換基で場合により置換されており、

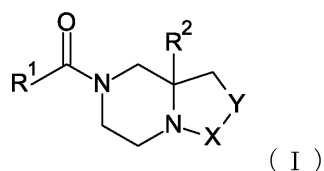
A および B は、それぞれ独立して、5～14 員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリール、3～14 員のヘテロシクリルまたは C_3-C_{14} -シクロアルキルであり、

n および p は、それぞれ独立して、1、2、3、4 または 5 である。) を提供する。

【0045】

第 2 の態様 (A 2) では、本発明は、式 (I) の化合物：

【化 5】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩（式中、
 X は、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、または $-\text{CH}=\text{CR}^3$ であり、
 Y は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ であり、
 R^1 は、 C_6-C_{14} -アリール、または5～14員のヘテロアリールであり、前記 C_6-C_{14} -アリールまたは5～14員のヘテロアリールは、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、および

【化6】



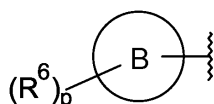
10

基から独立して選択される1～5個の置換基で場合により置換されており、

R^2 は、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

R^3 は、

【化7】



20

基であり、

R^4 は、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、シアノまたはオキソであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、

AおよびBは、それぞれ独立して、5～14員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリール、3～14員のヘテロシクリルまたは C_3-C_{14} -シクロアルキルであり、

nおよびpは、それぞれ独立して、1、2、3、4または5である。）を提供する。

【0046】

本発明はさらに、第1および第2の態様A1およびA2の以下の列挙された実施形態（E）を提供する。

【0047】

E1 X が $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ である、A1またはA2に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0048】

E2 Y が $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ である、A1、A2およびE1のいずれかに記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0049】

E3 Y が $-\text{O}-$ である、A1、A2およびE1のいずれかに記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0050】

E4 R^1 が、 C_6-C_{14} -アリールまたは5～14員のヘテロアリールであり、前記 C_6-C_{14} -アリールまたは5～14員のヘテロアリールが、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノおよび

50

【化 8】



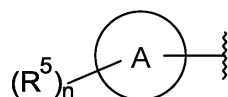
基から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されている、A 1、A 2 および E 1～E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0051】

E 5 R^1 が、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよび

【化 9】

10



基から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された C_6-C_{14} -アリールである、A 1、A 2 および E 1～E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0052】

E 6 R^1 が、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよび

【化 10】

20



基から独立して選択される 2～3 個の置換基で置換された C_6-C_{14} -アリールである、A 1、A 2 および E 1～E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0053】

E 7 R^1 が、クロロ、メトキシおよび

【化 11】

30



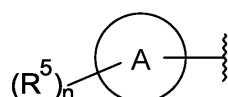
基から独立して選択される 2 個の置換基で置換されたフェニルである、A 1、A 2 および E 1～E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0054】

E 8 R^1 が、クロロ、フルオロ、メトキシおよび

【化 12】

40



基から独立して選択される 2～3 個の置換基で置換されたフェニルである、A 1、A 2 および E 1～E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0055】

E 9 R^2 が水素である、A 1、A 2 および E 1～E 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0056】

E 10 R^4 が、水素またはヒドロキシである、A 1、A 2 および E 1～E 9 のいずれ

50

かに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0057】

E11 R⁵が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキル、シアノまたはオキソである、A1、A2およびE1～E10のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0058】

E12 R⁵が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、またはオキソである、A1、A2およびE1～E10のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0059】

E13 R⁵が、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはオキソである、A1、A2およびE1～E10のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【0060】

E14 R⁵が、水素、フルオロ、ヒドロキシ、またはオキソである、A1、A2およびE1～E10のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0061】

E15 R⁵が、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、またはオキソである、A1、A2およびE1～E10のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0062】

20

E16 R⁶が、水素、ハロゲン、C₆-C₁₄-アリール、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、オキソ、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₁₄-シクロアルキルまたはシアノである、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0063】

E17 R⁶が、水素、ハロゲン、C₆-C₁₄-アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、オキソ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₁₄-シクロアルキルまたはシアノであり、前記5～14員のヘテロアリールまたはC₆-C₁₄-アリールは、ハロゲン、C₁-C₆-アルキルおよびC₁-C₆-アルコキシから選択される置換基で場合により置換されている、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0064】

E18 R⁶が、ハロゲン、オキソ、ハロ-C₁-C₆-アルキルまたはハロ-C₁-C₆-アルコキシである、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0065】

E19 R⁶が、ハロゲン、オキソ、ハロ-C₁-C₆-アルキルまたはハロ-C₁-C₆-アルコキシである、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0066】

E20 R⁶が、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシである、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0067】

E21 R⁶が、クロロ、フルオロ、オキソ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシである、A1、A2およびE1～E15のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0068】

50

E 2 2 n が、1 または 2 である、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0069】

E 2 3 n が 2 である、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0070】

E 2 4 p が、1 または 2 である、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0071】

E 2 5 p が、1、2 または 3 である、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【0072】

E 2 6 A が、5 ~ 14 員のヘテロアリール、C₆ - C₁₄ - アリール、または 3 ~ 14 員のヘテロシクリルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0073】

E 2 7 A が 5 ~ 14 員のヘテロアリールまたは 3 ~ 14 員のヘテロシクリルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0074】

20

E 2 8 A がイミダゾリル、ピラゾリル、オキソピリジニルまたは 1, 2 - ジヒドロピリジニルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0075】

E 2 9 A がイミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、または 1, 2 - ジヒドロピリジニルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0076】

E 3 0 B が、C₆ - C₁₄ - アリール、5 ~ 14 員のヘテロアリールまたは 3 ~ 14 員のヘテロシクリルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【0077】

E 3 1 B が、C₆ - C₁₄ - アリールまたは 5 ~ 14 員のヘテロアリールである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0078】

E 3 2 B がフェニルまたはピリジニルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0079】

E 3 3 B が、フェニル、1, 2 - ジヒドロピリジニルまたはピリジニルである、A 1、A 2 および E 1 ~ E 2 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【0080】

E 3 4 X が、-CH₂CR³R⁴-、または -CH=CR³ であり、

Y が、-O- であり、

R¹ が、C₆ - C₁₄ - アリールまたは 5 ~ 14 員のヘテロアリールであり、前記 C₆ - C₁₄ - アリールまたは 5 ~ 14 員のヘテロアリールが、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ、ハロゲン、シアノおよび

【化 1 3】

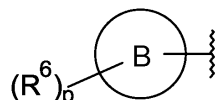


基から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されており、

R^2 が、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

R^3 が、

【化 1 4】



基であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、シアノまたはオキソであり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、

A および B が、それぞれ独立して、5～14 員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルであり、

n および p が、それぞれ独立して、1 または 2 である、A 1 または A 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0081】

E 35 X が、 $-CH_2CR^3R^4-$ であり、

Y が、 $-O-$ であり、

R^1 が、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよび

【化 1 5】

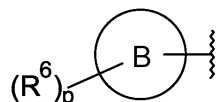


基から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された C_6-C_{14} -アリールであり、

R^2 が、水素であり、

R^3 が、

【化 1 6】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシまたはオキソであり、

R^6 が、ハロゲン、ハロ- C_1-C_6 -アルキルまたはハロ- C_1-C_6 -アルコキシであり、

A が、5～14 員のヘテロアリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルであり、

B が、 C_6-C_{14} -アリールまたは 5～14 員のヘテロアリールであり、

n が、2 であり、

p が 1 または 2 である、A 1 または A 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学

的に許容される塩。

【0082】

E 3 6 Xが、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、

Yが、 $-\text{O}-$ であり、

R^1 が、クロロ、メトキシ、および

【化17】



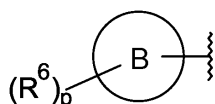
10

基から独立して選択される2個の置換基で置換されたフェニルであり、

R^2 が、水素であり、

R^3 が、

【化18】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、フルオロ、ヒドロキシまたはオキソであり、

R^6 が、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシであり、

Aが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキソピリジニルまたは1,2-ジヒドロピリジニルであり、

Bが、フェニルまたはピリジニルであり、

nが、2であり、

pが、1または2である、A1またはA2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0083】

E 3 7 Xが、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、または $-\text{CH}=\text{CR}^3$ であり、

Yが、OまたはSであり、

R^1 が、 C_6-C_{14} -アリールまたは5~14員のヘテロアリールであり、前記 C_6-C_{14} -アリールまたは5~14員のヘテロアリールが、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、シアノおよび

【化19】



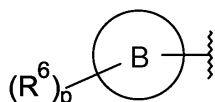
30

基から独立して選択される1~3個の置換基で置換されており、

R^2 が、水素または C_1-C_6 アルキルであり、

R^3 が、

【化20】



40

基であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アル

50

コキシ、 C_1-C_6 -アルキル、シアノまたはオキソであり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、前記5～14員のヘテロアリールまたは C_6-C_{14} -アリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシから選択される置換基で場合により置換されており、

AおよびBは、それぞれ独立して、5～14員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは3～14員のヘテロシクリルであり、

nが、1、または2であり、

pが、1、2または3である、A1またはA2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0084】

E38 Xが、 $-CH_2CR^3R^4-$ であり、

Yが、 $-O-$ であり、

R^1 が、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲンおよび

【化21】

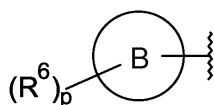


基から独立して選択される1～2個の置換基で置換された C_6-C_{14} -アリールであり、

R^2 が、水素であり、

R^3 が、

【化22】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、

R^6 が、ハロゲン、オキソ、ハロ- C_1-C_6 -アルキルまたはハロ- C_1-C_6 -アルコキシであり、

Aが、5～14員のヘテロアリールまたは3～14員のヘテロシクリルであり、

Bが、 C_6-C_{14} -アリールまたは5～14員のヘテロアリールであり、

nおよびpが、それぞれ独立して、1または2である、A1またはA2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0085】

E39 Xが、 $-CH_2CR^3R^4-$ であり、

Yが、 $-O-$ であり、

R^1 が、クロロ、フルオロ、メトキシおよび

【化23】

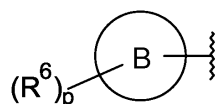


基から独立して選択される2～3個の置換基で置換されたフェニルであり、

R^2 が、水素であり、

R^3 が、

【化 2 4】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、

R^6 が、クロロ、フルオロ、オキソ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシであり、

A が、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、または 1, 2-ジヒドロピリジニルであり、

B が、フェニル、1, 2-ジヒドロピリジニルまたはピリジルであり、

n および p が、それぞれ独立して、1 または 2 である、

A 1 または A 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0086】

E 40 式 (I) の化合物が、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 S, 9 a R) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-4-メチル-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 S, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a R) - 3 - (4, 5-ジクロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(9 a S) - 3 - (4-フルオロ-3-フェニルフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 S, 9 a S) - 3 - (1 H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [r a c - (3 S, 9 a R) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

[(3 S, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 S, 9 a R) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9 a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [r a c - (3 S, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2

10

20

30

40

50

， 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (4-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 S, 9 a R) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [r a c - (3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - メタノン、

10

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (1 H-イミダゾール-5-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

20

[(3 S, 9 a S) - 3 - (4, 5-ジクロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

4 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1 H-ピリジン-2-オン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

30

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ-3 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [r a c - (9 a S) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - メタノン、

40

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[2-クロロ-3 - (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [r a c - (9 a S) - 3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9

50

， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル
] メタノン、

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7,
9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [2-クロロ-3-(5-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メ
タノン、

[(3 S, 9 a S) -3-フルオロ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジ
ル]-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキ
サジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル
) フェニル] メタノン、

10

[(9 a S) -3-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9,
9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]
- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 S, 9 a S) -3-(4-ブromo-5-クロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6,
7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8
-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

5-[3-[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3,
4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサ
ジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1 H-ピリジン-2-オン、

20

[(9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9,
9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]
- (2-ブromo-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3-ヒドロキシ
-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジ
ン-8-イル] - (2-クロロ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) -3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリ
ジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オ
キサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル]
メタノン、

30

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7,
9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - (2-クロロ-3-フェニル-フェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7,
9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [2-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-
イル] フェニル] メタノン、

4-[3-[(3 R, 9 a S) -3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)
-3-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1,
4] オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1 H-ピラゾール-3
-カルボニトリル、

40

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7,
9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [2-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) フェニル] メタノン、

[(9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9,
9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]
- (4-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7,
9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-
イル] - [3-[5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-イル] フェ
ニル] メタノン、

50

[(3 S, 9 a S) - 3 - [5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - メチル - 4 - ピリジル) フェニル] メタノン、

[(3 S, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン、

10

[2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - [r a c - (9 a S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - メタノン、

3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル] メタノン、

20

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (2 - ピリジル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (1 H - トリアゾール - 5 - イル) フェニル] メタノン、

30

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン、

3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン、

40

5 - [(9 a S) - 8 - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (4 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) メタノン、

(2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - [r a c - (3 R, 9 a R) - 3 - (5 - ブ

50

ロモ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

[(3R, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] -[3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

[(3S, 9aS) -3-[5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

10

[(3S, 9aS) -3-(5-クロロ-4-メチル-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

[(9aS) -3-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-モルホリノ-フェニル) メタノン、

20

2-[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] -6-メチル-ベンゾニトリル、

[(3R, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] -[2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] -[2-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] メタノン、

30

[(9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (4-クロロ-3-キノリル) メタノン、

[(3S, 9aS) -3-[5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

[3-(3-ビシクロ [4.2.0] オクタ-1, 3, 5トリエニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

40

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) -[3-[4-(ジフルオロメチル) フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) -[rac-(3S, 9aS) -3-(4-クロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

5-[(9aS) -8-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] -2-フルオロ-ベンゾニトリル、

[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3, 4, 6, 7

50

， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-メチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R， 9 a S) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジン-3-イル-フェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [r a c- (9 a S) -3- [4-フルオロ-3- [r a c- (E) -プロパー-1-エニル] フェニル] -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] メタノン、

[(3 R， 9 a S) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジン-4-イル-フェニル) メタノン、

[(3 R， 9 a S) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (4-メチル-3-ピリジル) フェニル] メタノン、

[(9 a S) -3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -6， 7， 9， 9 a-テトラヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 S， 9 a S) -3- (4-クロロ-2-ピリジル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 S， 9 a S) -3-ヒドロキシ-3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -1， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル) メタノン、

[(9 a S) -3- (4-フルオロ-3-プロパー-1-イニル-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(9 a S) -3- (4-フルオロ-3-フェニル-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R， 9 a S) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-メチル-2-ピリジル) フェニル] メタノン、

[(3 S， 9 a S) -3- [4- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジル] -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R， 9 a R) -3- (1 H-ベンズイミダゾール-2-イル) -3-ヒドロキシ-1， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R， 9 a S) -3- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -3， 4， 6， 7， 9， 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3， 4-ジメトキシ-フェニル) メタノン、

4- (2-クロロ-3- ((3 R， 9 a S) -3- (3， 4-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) -1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R， 9 a S) -3-ヒドロキシ-3- (2， 4， 5トリフルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

10

20

30

40

50

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-(イソチアゾール-4-イル) フェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

4-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

5-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) オキサゾール-2 (3 H) -オン、

10

5-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) オキサゾール-2 (3 H) -オン、

4-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) - 5-フルオロフェニル) ピリジン-2 (1 H) -オン、

20

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((9 a S) - 3 - (4-フルオロ-3-(オキサゾール-5-イル) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

5-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) オキサゾール-2 (3 H) -オン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((9 a S) - 3 - (4-フルオロ-3-(1-メチル-1 H-ピロール-3-イル) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

30

((3 R, 9 a S) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

4-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) - 6-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

5-(2-クロロ-3-((3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) - 6-メチルピリジン-2 (1 H) -オン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (2-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

40

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキ

50

サジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-(オキサゾール-5-イル) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) ピペラジン-2-オン、

5-(2-クロロ-3-((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2 (3H) -オン、

((3R, 9aS) -3-(3-ブromo-5-クロロフェニル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-5-(オキサゾール-5-イル) フェニル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

((3R, 9aS) -3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) -3-(2, 3-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) -3-(2, 3-ジフルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

3-(2-クロロ-3-((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) -1H-ピラゾール-5-カルボニトリル、

((3S, 9aS) -3-(ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3S, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3S, 9aS) -3-(2-(4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3S, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル) チアゾール-4-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3S, 9aS) -3-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

((3S, 9aS) -3-(4-ブromo-5-メトキシチオフエン-2-イル) -3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

((3S, 9aS) -3-(3-ブromoイソオキサゾール-5-イル) -3-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

3-((3R, 9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2 (1H) -オン、

5-[(3#R!, 9#a!#S!)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3, 4, 6, 7, 9, 9#a!-ヘキサヒドロ-1#H!-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル]-3-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル、

5-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル、

10

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS)-3-ヒドロキシ-3-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン、

5-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル) ピリダジン-4 (1H) -オン、

5-クロロ-3-((3R, 9aS)-8-(2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル) ピリジン-2 (1H) -オン、

20

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル)-5-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

5-クロロ-3-((3R, 9aS)-8-(2-クロロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾイル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル) ピリジン-2 (1H) -オン、

4-(2-クロロ-5-フルオロ-3-((3R, 9aS)-3-(4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

30

4-(2-クロロ-5-フルオロ-3-((3R, 9aS)-3-(2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(2-クロロ-5-フルオロ-3-((3S, 9aS)-3-(4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル) フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

3-((3R, 9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2 (1H) -オン、

40

((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

((3S, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-6-フルオ

50

ロー 3-メトキシフェニル) メタノン、

5-クロロ-3-((3R, 9aS)-8-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシベンゾイル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン、および

[(9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]チアジン-8-イル]- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

から選択される、A1またはA2に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0087】

E41 式(I)の化合物が、

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキソオクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル)-5-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン、

4-(2-クロロ-3-((3R, 9aS)-3-(5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル)-5-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(2-クロロ-5-フルオロ-3-((3R, 9aS)-3-(2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル)(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタノン、

[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-[rac-(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-メタノン、

[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン、

[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]メタノン、

(3R, 9aS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン、

[(3S, 9aS)-3-(4, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

4-[3-[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] -1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン、

10

[2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [rac- (9 a S) - 3- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] -3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン、および

20

[2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [rac- (9 a S) - 3- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

から選択される、A 1またはA 2に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0088】

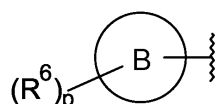
一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

30

Xが、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、または $-\text{CH}=\text{CR}^3$ であり、

R^3 が、

【化25】



基であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

40

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、5~14員のヘテロアリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、前記5~14員のヘテロアリールまたは C_6-C_{14} -アリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシから選択される置換基で場合により置換されており、

Bが、5~14員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは3~14員のヘテロシクリルであり、

pが、1、2または3である) を提供する。

【0089】

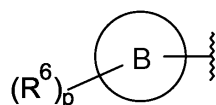
50

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

Xが、 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、

R^3 が、

【化26】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^6 が、ハロゲン、オキソ、ハロ- C_1-C_6 -アルキルまたはハロ- C_1-C_6 -アルコキシであり、

Bが、 C_6-C_{14} -アリールまたは5～14員のヘテロアリールであり、

pが、1または2である）を提供する。

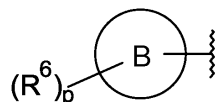
【0090】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

Xが $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、

R^3 が、

【化27】



基であり、

R^4 が、水素またはヒドロキシであり、

R^6 が、クロロ、フルオロ、オキソ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシであり、

Bが、フェニル、1,2-ジヒドロピリジニルまたはピリジニルであり、

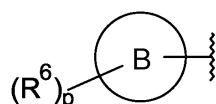
pが、1または2である）を提供する。

【0091】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^3 が、

【化28】



基であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、5～14員のヘテロアリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{14} -シクロアルキルまたはシアノであり、前記5～14員のヘテロアリールまたは C_6-C_{14} -アリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキルおよび C_1-C_6 -アルコキシから選択される置換基で場合により置換されており、

Bが、5～14員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは3～14員のヘテロシクリルであり、

pが、1、2または3である）を提供する。

10

20

30

40

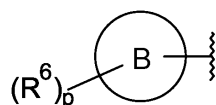
50

【0092】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^3 が、

【化29】



基であり、

R^6 が、ハロゲン、オキソ、ハロ-C₁-C₆-アルキルまたはハロ-C₁-C₆-アルコキシであり、

Bが、C₆-C₁₄-アリールまたは5～14員のヘテロアリールであり、

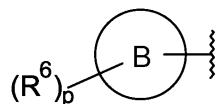
pが、1または2である）を提供する。

【0093】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^3 が、

【化30】



基であり、

R^6 が、クロロ、フルオロ、オキソ、トリフルオロメチルまたはジフルオロメトキシであり、

Bが、フェニル、1,2-ジヒドロピリジニルまたはピリジルであり、

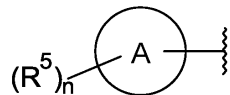
pが、1または2である）を提供する。

【0094】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 が、C₆-C₁₄-アリールまたは5～14員のヘテロアリールであり、前記C₆-C₁₄-アリールまたは5～14員のヘテロアリールが、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ハロゲン、シアノおよび

【化31】



基から独立して選択される1～3個の置換基で置換されており、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキル、シアノまたはオキソであり、

Aが、5～14員のヘテロアリール、C₆-C₁₄-アリールまたは3～14員のヘテロシクリルであり、

nが 1または2である）を提供する。

【0095】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 が、C₁-C₆-アルコキシ、ハロゲンおよび

10

20

30

40

50

【化 3 2】



基から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換された C_6-C_{14} -アリールであり、
 R^5 が、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、
 A が、5～14 員のヘテロアリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルであり、
 n が 1 または 2 である) を提供する。

【0096】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R^1 が、クロロ、メトキシ、および

【化 3 3】



基から独立して選択される 2 個の置換基で置換されたフェニルであり、

R^5 が、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、

A が、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、または 1, 2-ジヒドロピリジニルであり、

n が 1 または 2 である) を提供する。

【0097】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、シアノまたはオキソであり、

A が、5～14 員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルであり、

n が 1 または 2 である) を提供する。

【0098】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R^5 が、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、

A が、5～14 員のヘテロアリールまたは 3～14 員のヘテロシクリルであり、

n が 1 または 2 である) を提供する。

【0099】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R^5 が、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシまたはオキソであり、

A が、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、または 1, 2-ジヒドロピリジニルであり、

n が 1 または 2 である) を提供する。

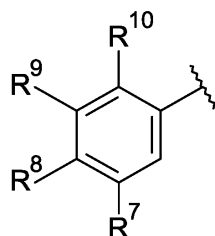
【0100】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、 R^1 が、

(a) ハロゲンから選択される 1 つの置換基で置換された、5～14 員のヘテロアリール、または

(b)

【化 3 4】



基であり、

R^7 が、水素または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^8 が、水素または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^9 が、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ、または

【化 3 5】



基であり、

R^5 、 A および n が本明細書で定義された通りであり、

R^{10} が、水素、ハロゲン、またはシアノである) を提供する。

【0101】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

X が $-CH_2CR^3R^4-$ 、または $-CH=CR^3$ であり、

Y が、 $-O-$ であり、

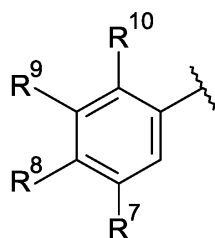
R^1 が、

(a) ハロゲンから選択される 1 つの置換基で置換された、5 ~ 14 員のヘテロアリー

ル、または

(b)

【化 3 6】

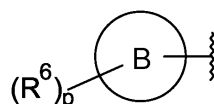


基であり、

R^2 が、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^3 が、

【化 3 7】



基であり、

R^4 が、水素、ハロゲンまたはヒドロキシであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、シアノまたはオキソであり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、シクロアルキルまたはシアノであり、

R^7 が、水素または C_1-C_6 アルコキシであり、

R^8 が、水素または C_1-C_6 アルコキシであり、

R^9 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、または

【化 3 8】



基であり、

R^{10} が、水素、ハロゲン、またはシアノであり、

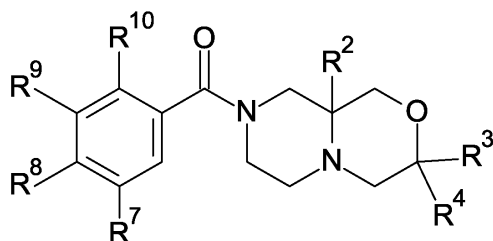
A および B が、それぞれ独立して、5~14員のヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールまたは3~14員のヘテロシクリルであり、

n および p が、それぞれ独立して、1または2である)を提供する。

【0102】

好ましい実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物が式 (II) の化合物である、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩

【化 3 9】



(I 1)

(式中、 R^2 、 R^3 および R^4 が本明細書で定義される通りであり、

R^7 が、水素または C_1-C_6 アルコキシであり、

R^8 が、水素または C_1-C_6 アルコキシであり、

R^9 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシまたは

【化 4 0】



基であり (式中、 R^5 、A および n は本明細書で定義される通りである)、

R^{10} が、水素、ハロゲン、またはシアノである)を提供する。

【0103】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩 (式中、A が、

(i) 1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、1H-トリアゾール-5-イルおよび1H-イミダゾール-5-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであり、

(ii) フェニルであり、または

10

20

30

40

50

(iii) 1,2-ジヒドロピリジン、2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、モルホリルおよびアゼチジニルからなる群から選択されるヘテロシクリルである)を提供する。

【0104】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩(式中、Bが、

(i) ピリジル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、ピリダジン、およびチアゾリルからなる群から選択されるヘテロアリール、または

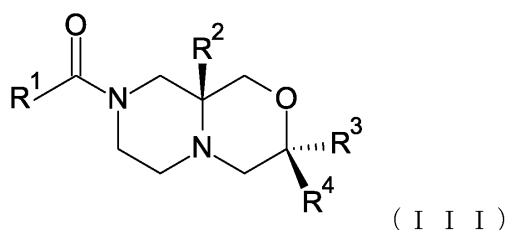
(ii) フェニルおよび3-ビシクロ[4.2.0]オクター-1(6),2,4-トリエニルからなる群から選択されるアリール、または

(iii) 1,2-ジヒドロピリジンである)を提供する

【0105】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物が式(III)の化合物である、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

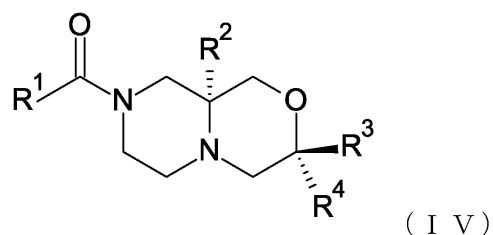
【化41】



【0106】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物が式(V)の化合物である、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

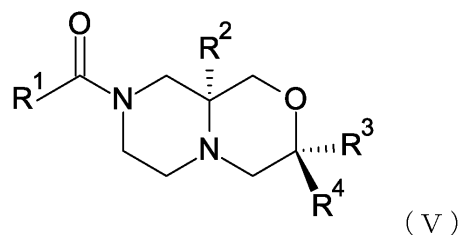
【化42】



【0107】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物が式(V)の化合物である、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化43】



【0108】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物が式(VI)の化合物である、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

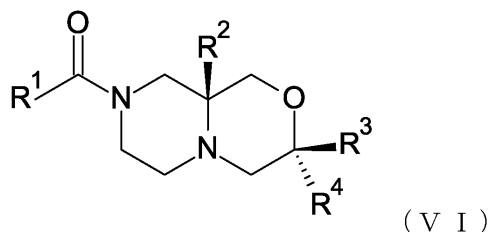
20

30

40

50

【化 4 4】



【0109】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物の薬学的に許容される塩、特に塩酸塩を提供する。

10

【0110】

さらに特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）にかかる化合物を提供する。

【0111】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられる1個または複数の原子をその中に有することにより同位体標識される。このような同位体標識された（すなわち、放射性標識された）式（I）の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式（I）の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、それぞれ、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、および¹²⁵Iが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の同位体標識された式（I）の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいるものは、薬物および／または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、³Hおよび炭素-14、すなわち、¹⁴Cは、それらの組込みの容易さおよび即時検出手段を考慮すると、この目的に対して特に有用である。例えば、式（I）の化合物は、所与の同位体の1、2、5、10、25、50、75、90、95、または99%で濃縮することができる。

20

【0112】

重水素、即ち²Hのようなより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある種の治療上の利点、例えば*in vivo*半減期の延長または必要投与量の低減をもたらす。

30

¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどの陽電子放出同位体での置換は、基質の受容体占有を検査するための陽電子放出断層撮影（PET）研究において有用であり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技法により、または前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、以下に記述される実施例に記載されるものに類似するプロセスにより調製される。

【0113】

製造プロセス

本発明の式（I）の化合物の調製は、逐次的または収束的な合成経路で行うことができる。本発明の合成を以下の一般的なスキームに示す。得られる生成物の反応および精製を行うために必要な技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの説明において使用される置換基およびインデックスは、正反対に示されない限り、本明細書で与えられる意義を有する。

40

【0114】

出発物質、中間体または式（I）の化合物のうちの1つが、1つまたは複数の反応工程の反応条件下で安定でないかまたは反応性である1つまたは複数の官能基を含む場合、適切な保護基（「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts著、第5版、2014、John Wiley & Sons、N. Y.に記載されているような）を、重要な工程

50

の前に、当技術分野で周知の方法を適用して導入し得る。このような保護基は、文献に記載の標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去することができる。

出発物質または中間体が立体中心を含む場合、式（I）の化合物はジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは、当技術分野で周知の方法、例えばキラルHPLC、キラルSFCまたはキラル結晶化によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸との結晶化によって、またはキラル吸着剤もしくはキラル溶出剤のいずれかを使用する特異的なクロマトグラフ方法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してそれらの対掌体に分離することができる。立体中心を含む出発物質および中間体を分離して、ジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を得ることも、同様に可能である。式（I）の化合物の合成において、このようなジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を使用すると、一般的には、式（I）のそれぞれのジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された化合物が得られる。

10

【0115】

当業者は、式（I）の化合物の合成において（そうでなければ望まない限り）、「直交保護基戦略（orthogonal protection group strategy）」を適用することで、分子中の他の保護基に影響を与えることなく、いくつかの保護基を一度に1つずつ切断することができることを認識するであろう。直交保護の原理は当技術分野で周知であり、また、文献にも記載されている（例えば、BaranyおよびR. B. Merrifield、J. Am. Chem. Soc. 1977、99、7363；H. Waldmannら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996、35、2056）。

20

【0116】

当業者は、反応の順序が中間体の反応性および性質に応じて変化し得ることを認識するであろう。

【0117】

より詳細には、式（I）の化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、または類似の方法によって製造することができる。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に公知である。また、記載された反応に影響を及ぼす文献に記載の反応条件については、例えば、以下を参照されたい：Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版、Richard C. Larock、John Wiley & Sons、New York、NY、1999）。溶媒の有無にかかわらず、反応は容易に行うことができた。用いた溶媒の性質に関しては、それが反応または関与する試薬に悪影響を及ぼさず、かつそれが試薬を少なくともある程度溶解することができるならば、特に制限はない。記載された反応は広範囲の温度にわたって起こる可能性があり、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。−78℃～還流までの温度範囲で、記載された反応を行うのが好都合である。反応に要する時間もまた、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に依存して、大きく変動し得る。しかしながら、記載された中間体および化合物を得るには、通常、0.5時間～数日の期間で十分である。反応順序はスキームに示された順序に限定されないが、出発物質およびそれらそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序を自由に変更することができる。

30

40

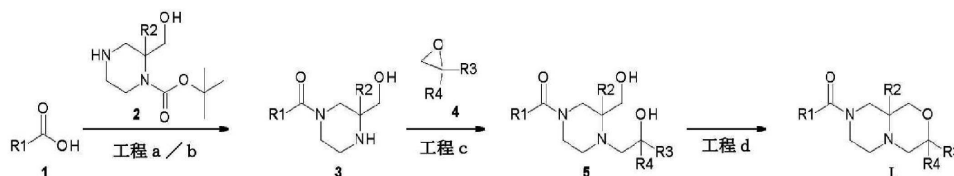
【0118】

出発物質もしくは中間体が市販されていない場合、またはそれらの合成が文献に記載されていない場合には、類似のアナログについての既存の手順と同様に、または実験の項目で概説されているように、調製することができる。

R¹およびR³が本明細書で定義される通りであり、R²およびR⁴が水素である式（I）の化合物は、スキーム1に概説される一般的な手順に従って合成し得る。

50

【化 4 5】



スキーム 1

【0119】

したがって、第二級アミン2は、カルボン酸1を用いてアシル化し得、これは市販されているか、または当業者に公知の方法によって、適切な条件、例えばTEAまたはDIEAなどの塩基と組み合わせたHATU、T3P、EDCなどのカップリング試薬を使用して調製し得る。TFAまたはHClなどの酸を用いてBoc基を脱保護することにより、対応する中間体3（スキーム1、工程aおよびb）が得られる。メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、100℃～140℃の温度範囲で、市販されているかまたは当業者に公知の方法によって調製し得るエポキシド4によりピペラジン3を処理することにより、対応するジオール5が得られる（スキーム1、工程c）。（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（CMBP、Tsunoda試薬）などのエーテル化試薬を使用して、5の2つのヒドロキシ基を環化して、式（I）の化合物が得られる（スキーム1、工程d）。

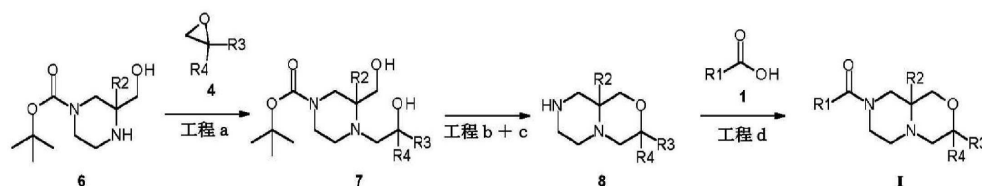
【0120】

R^3 が保護基、例えばピリドンの保護基としてのベンジル基を担持している場合、DCM中のTFAなどの適切な条件を使用して最終的な脱保護工程が必要とされ、最終的に式（I）の化合物が得られる。

【0121】

また、 R^1 、 R^2 および R^3 が本明細書で定義される通りであり、 R^4 が水素である式（I）の化合物は、スキーム2に概説される一般的な手順に従って合成し得る。

【化 4 6】



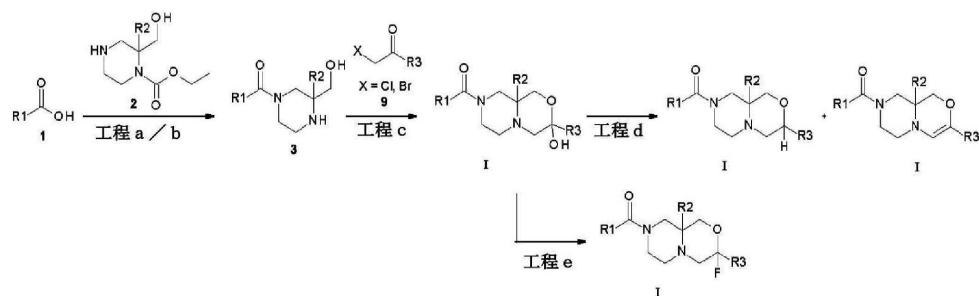
スキーム 2

メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、100℃～140℃の温度範囲で、第二級アミン6をエポキシド4で処理すると、対応する中間体7（スキーム2、工程a）が得られる。（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（CMBP、Tsunoda試薬）などのエーテル化試薬を使用して、7の2つのヒドロキシ基を環化する（スキーム2、工程b）。その後、TFAまたはHClなどの酸を用いてBoc基を脱保護することにより、対応するモルホリン類似体8が得られる（スキーム2、工程c）。 R^3 が保護基、例えばピリドンの保護基としてのベンジル基を担持している場合、これも酸処理中に脱保護される（スキーム2、工程c）。次いで、第二級アミン8を、当技術分野で公知の条件、例えばTEAまたはDIEA（スキーム2、ステップd）などの塩基と組み合わせたHATU、T3PまたはEDCなどのカップリング試薬を使用して、適切なカルボン酸1でアシル化して、式（I）の化合物が得られる。

【0122】

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が本明細書で定義される通りである式（I）の化合物は、スキーム3aに概説される一般的な手順に従って合成し得る。

【化 4 7】



スキーム 3 a

【 0 1 2 3】

第二級アミン 2 は、当技術分野で公知の条件、例えば、T E A または D I P E A などの塩基と組み合わせた H A T U、T 3 P、E D C などのカップリング試薬を使用して、適切なカルボン酸 1 でアシル化し得る。T F A または H C l などの酸を用いて B o c 基を脱保護することにより、対応する中間体 3 が得られる（スキーム 3 a、工程 a および b）。T H F などの溶媒および D I P E A などの塩基中、0 °C ~ 2 5 °C の温度範囲で、ピペラジン 3 をハロケトン 9（例えばスキーム 4 に概説される一般的な手順によって得ることができる）で処理すると、対応するアセタール I が得られ、これは R⁴ がヒドロキシである式（I）の化合物に対応する（スキーム 3 a、工程 c）。R⁴ がヒドロキシである式（I）の化合物を、脱水条件下で、例えば 5 0 °C ~ 8 0 °C の高温で D C M 中の T E S および T F A を使用してさらに反応させると、R⁴ が水素である式（I）の化合物が得られる（スキーム 3 a、工程 d）。選択された条件に応じて、除去が追加の反応経路である場合、アルケン（X = - C H = C R³ -）をいくつかの場合に単離し得る。

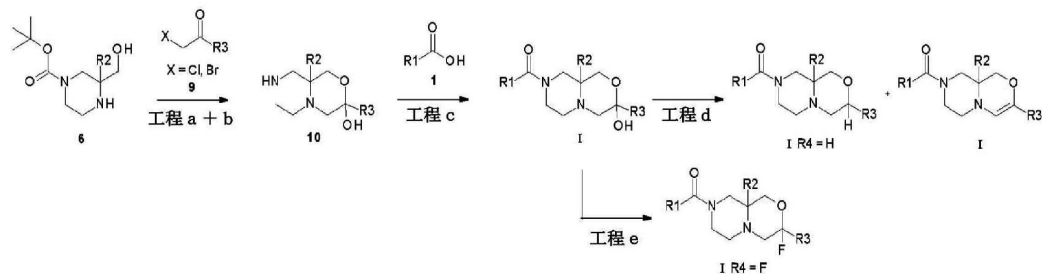
【 0 1 2 4】

R⁴ がヒドロキシである式（I）の化合物を、D C M などの溶媒を使用して、- 7 8 °C ~ 2 5 °C の温度で、D A S T などの求核性フッ素化剤で処理すると、R⁴ がフルオライドである式（I）の化合物が得られる（スキーム 3 a、工程 e）。

【 0 1 2 5】

また、R¹、R²、R³ および R⁴ が本明細書で定義される通りである式（I）の化合物は、スキーム 3 b に概説される一般的な手順に従って合成し得る。

【化 4 8】



スキーム 3 b

【 0 1 2 6】

T H F などの溶媒および D I P E A などの塩基中、0 °C ~ 2 5 °C の温度範囲で第二級アミン 6 をハロケトン 9 で処理すると、対応するアセタールが得られる T F A または H C l などの酸を用いて B o c 基を脱保護することにより、R⁴ がヒドロキシである式 1 0 の化合物が得られる（スキーム 3 b、工程 a および b）。1 0 の第二級アミンを、当技術分野で公知の条件、例えば T E A または D I P E A などの塩基と組み合わせた H A T U、T 3 P、E D C などのカップリング試薬を使用して、適切なカルボン酸 1 でアシル化して、R

$^4 = \text{OH}$ を有する式 I の化合物が得られる（スキーム 3 b、工程 c）。 R^4 がヒドロキシである式（I）の化合物を、脱水条件下で、例えば $50^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ の高温で DCM 中の TEA および TFA を使用してさらに反応させると、 R^4 が水素である式（I）の化合物が得られる（スキーム 3、工程 d）。選択された条件に応じて、除去が追加の反応経路である場合、アルケン（ $\text{X} = -\text{CH}=\text{CR}^3-$ ）をいくつかの場合に単離し得る。

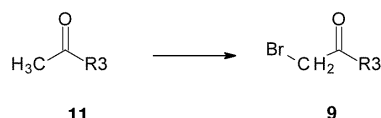
【0127】

R^4 がヒドロキシである式（I）の化合物を、DCM などの溶媒を使用して、 $-78^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ の温度で、DAST などの求核性フッ素化剤で処理すると、 R^4 がフルオリドである式（I）の化合物が得られる（スキーム 3 b、工程 e）。

【0128】

ブロメトン中間体 9 は、市販されているか、または当業者に公知の方法によって調製されるケトン 11 を、酢酸中の臭素と、 $60 \sim 90^\circ\text{C}$ の高温で反応させることによって得られる（スキーム 4）。

【化 49】

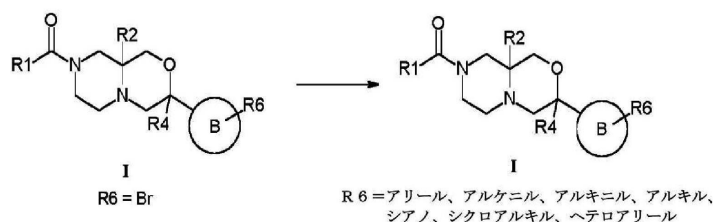


スキーム 4

【0129】

R^1 、 R^2 および R^4 が本明細書で定義される通りであり、 R^3 がブロモで置換された B である式（I）の化合物は、スキーム 5 に概説される一般的な手順に従ってさらに修飾される。

【化 50】



スキーム 5

【0130】

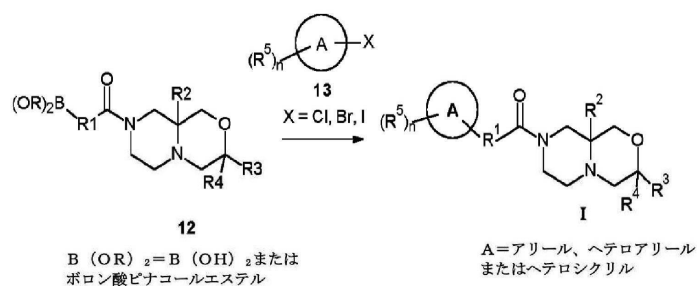
R^3 としてブロモアリールを含有する式 I の化合物を、Suzuki-Miyaura 反応、Sonogashira 反応または当技術分野で公知の他の有機金属クロスカップリングの典型的な条件下で処理すると、臭素がアリール、アルケニル、アルキニル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシアノ部分で置換された式 I の置換化合物が得られる。これは、典型的には、ボロン酸、トリフルオロホウ酸カリウム、ピナコールボロネート、末端アルキンまたは有機亜鉛化合物などの適切な反応パートナー、適切な触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + \text{キサントホス}$ 、 $\text{cat} \text{C} \text{X} \text{i} \text{u} \text{m} \text{A} \text{P} \text{d} \text{G} 2$ 、ジオキサン／水、DMF またはトルエン／水などの溶媒系中の炭酸ナトリウム、TEA、TMEDA または炭酸セシウムなどの有機または無機塩基を必要とする。反応は、典型的には、不活性雰囲気（アルゴン）下、 $100 \sim 120^\circ\text{C}$ の高温で実施される。Sonogashira カップリングの場合、 $\text{R}^6 = \text{アルキニル}$ である I を得るために、ヨウ化銅（I）の添加が必要である。

【0131】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n が本明細書で定義される通りであり、 R^1 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルで置換されたアリールまたはヘテロアリールである

式 (I) の化合物は、スキーム 6 に概説される手順に従って得られる。

【化 5 1】



スキーム 6

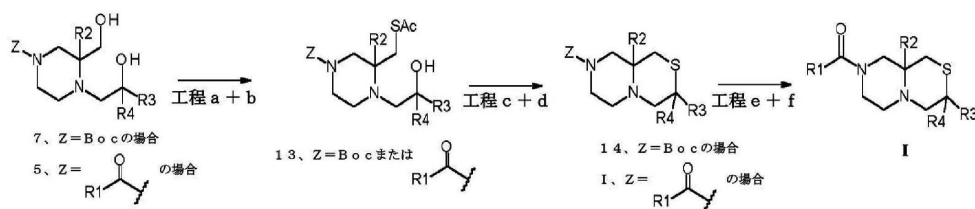
【0132】

ボロン酸またはボロン酸エステルを含有する式 12 の化合物を Suzuki-Miyaura 反応の典型的な条件下で処理すると、ボロン酸エステルがアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分で置換された式 I の置換化合物が得られる。これは、典型的には、例えばハロアリール、ハロヘテロアリールまたはハロヘテロシクリルであり得る適切な反応パートナー 13、および適切な触媒、例えば PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂、Pd₂(dba)₃+キサントホス、(A-taPhos)₂PdCl₂、cat a C X i u m A P d G 2、ジオキサン/水、DMF、トルエン/水などの溶媒系中の炭酸ナトリウム、TEA、TMEDA または炭酸セシウムなどの有機または無機塩基を必要とする。反応は、典型的には、不活性雰囲気（アルゴン）下、100~120℃の高温で実施される。

【0133】

また、R¹、R²、および R³ が本明細書で定義される通りであり、R⁴ が水素であり、Y が -S- である式 (I) の化合物は、スキーム 7 に概説される一般的な手順に従って得られる。

【化 5 2】



スキーム 7

【0134】

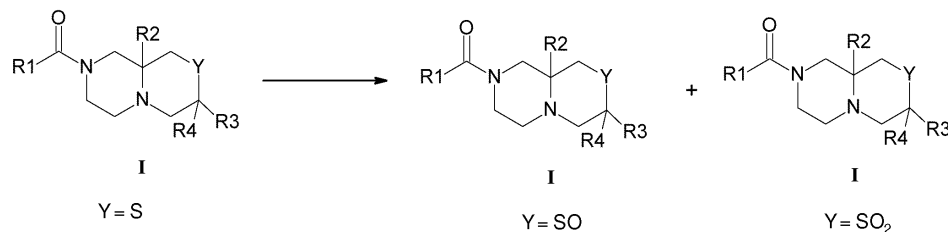
ジオール 5 または 7 は、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミンなどの塩基、および 4-ジメチルアミノピリジンなどの触媒での処理によって、それらの対応するモノメシレートに変換される。その後の DMSO などの溶媒中でのカリウムチオアセテートとの反応により、中間体 13 が得られる（スキーム 7、工程 a および b）。次いで、例えば塩化チオニルで処理し、続いてピリジンなどの塩基を添加することによって、13 の残りのヒドロキシ基を対応するクロロ中間体に変換する。次いで、得られたクロロ中間体をナトリウムメトキシドで処理して、環化スルフィド I (Z = -CO-R¹ の場合) または 14 (Z = Boc の場合) を得る（スキーム 7、工程 c + d）。14 のタイプの化合物の場合、TFA または HCl などの酸を使用して Boc 基を脱保護し、次いで例えば HATU、T3P、EDC などのカップリング試薬を TEA または DIPEA などの塩基と組み合わせて使用して適切なカルボン酸 1 でアシル化すると、式 I の化合物が得られる（スキーム 7、工程 e + f）。Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26 (23

), p. 5695-5702、および米国特許第9,573,961号による。

【0135】

R^1 、 R^2 、および R^3 が本明細書で定義される通りであり、 R^4 が水素であり、 Y がイオウである式(I)の化合物は、スキーム8に概説される一般的な手順に従ってさらに修飾し得る。当業者に公知の方法を使用することによって、例えば、mCPBA、過酸化水素または過ヨウ素酸ナトリウムで処理することによってチオエーテルIを酸化すると、選択された条件に応じて、 Y がスルホキシドおよび／またはスルホンであるIのタイプの混合物または純粋な化合物としての式Iの化合物が得られる。次いで、Iのタイプのスルホンおよびスルホキシドの混合物を分取HPLCまたはSFCで分離して純粋な生成物が得られる。

【化53】

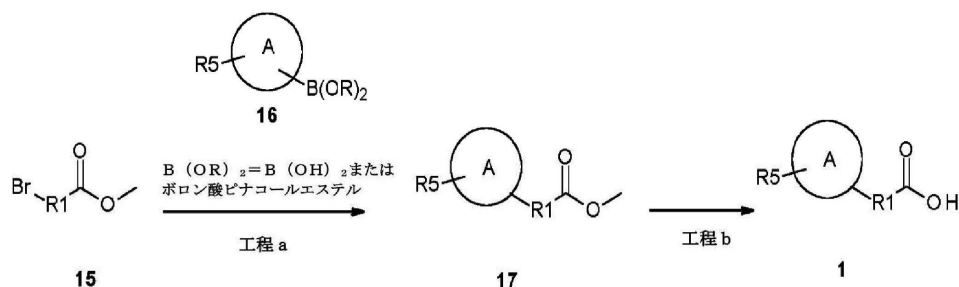


スキーム 8

【0136】

市販されていない、 R^5 が本明細書で定義される通りであるカルボン酸1は、当業者に公知の方法、例えば以下のスキーム9a～9eにに記載される方法によって調製し得る。

【化54】



スキーム 9 a

【0137】

ブロモ安息香酸15から出発して、Suzuki-Miyaura反応の典型的な条件を使用することによって中間体17が得られる。その反応は、THF/H₂Oまたはジオキサン/H₂Oなどの溶媒系中の適切なボロン酸またはボロン酸エステル16、XPhos-Pd-G2、(A^{ta}Phos)₂PdCl₂、(A^{Phos})₂PdCl₂などのパラジウム触媒、K₃PO₄、K₂CO₃またはCs₂CO₃などの塩基を必要とする。反応は、典型的には、不活性雰囲気（アルゴン）下、100～120℃の高温で実施される。2-複素環ボロネートの反応は、理想的には、塩化銅(I)をさらに添加することによって促進される（スキーム9a、工程a）。水溶液中で水酸化リチウムなどの塩基を使用してけん化することにより、タイプ1のカルボン酸が得られる（スキーム9a、工程b）。

10

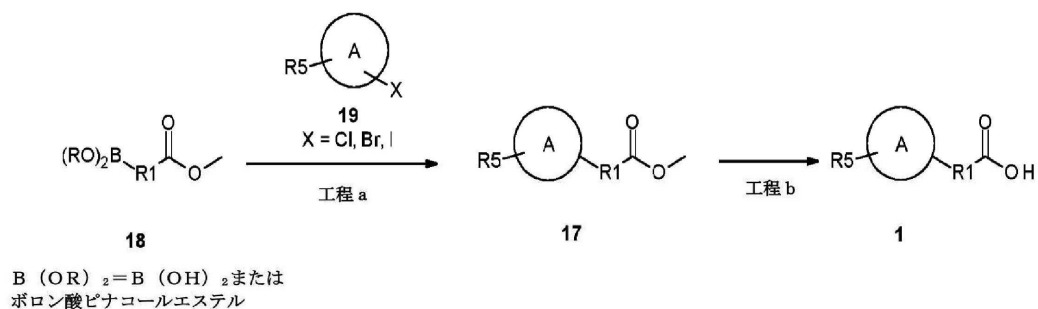
20

30

40

50

【化 5 5】

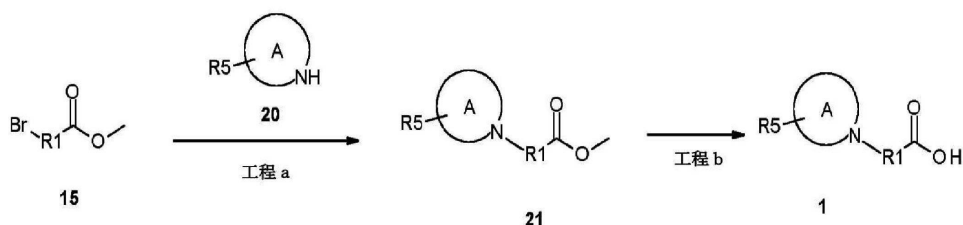


スキーム 9 b

【0138】

また、ボロン酸または安息香酸ボロン酸エステル 18 から出発して、Suzuki-Miyaura 反応の典型的な条件を使用することによって中間体 17 が得られる。それは、適切なハロアリール、ハロヘテロアリールまたはハロヘテロシクリル 19、パラジウム触媒、例えば $XPhos-Pd-G2$ 、 $(A^{t}aPhos)_2PdCl_2$ 、 $(APhos)_2PdCl_2$ 、塩基、例えば THF/H_2O または ジオキサン/ H_2O などの溶媒系中の K_3PO_4 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 を必要とする。反応は、典型的には、不活性雰囲気（アルゴン）下、 $100 \sim 120^\circ C$ の高温で実施される。2-ヘテロアリールボロネートの反応は、理想的には、塩化銅 (I) をさらに添加することによって促進される（スキーム 9 b、工程 a）。水溶液中で水酸化リチウムなどの塩基を使用してけん化することにより、タイプ 1 のカルボン酸が得られる（スキーム 9 b、工程 b）。

【化 5 6】



スキーム 9 c

【0139】

ブromo安息香酸 15 から出発して、Buchwald-Hartwig 反応の典型的な条件を使用することによって中間体 21 が得られる。これは、トルエンまたはジオキサンなどの溶媒中、適切なアミン 20、DavePhos または キサントホスなどのホスフィン配位子を有する $Pd_2(dba)_3$ などのパラジウム触媒、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの塩基を必要とする。反応は、典型的には、アルゴンを使用する不活性雰囲気下、 $100 \sim 120^\circ C$ の高温で実施される（スキーム 9 c、工程 a）。水溶液中で水酸化リチウムなどの塩基を使用して 21 をけん化することにより、タイプ 1 のカルボン酸が得られる（スキーム 9 c、工程 b）。

10

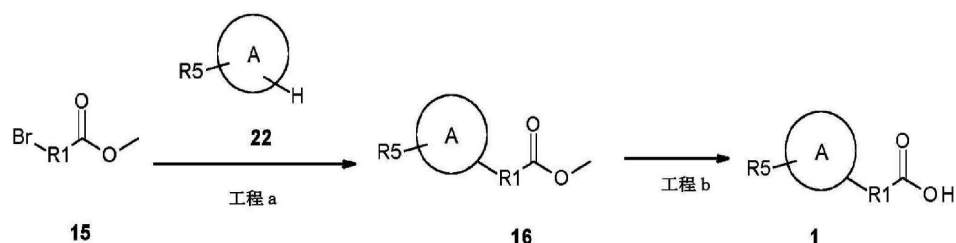
20

30

40

50

【化 5 7】



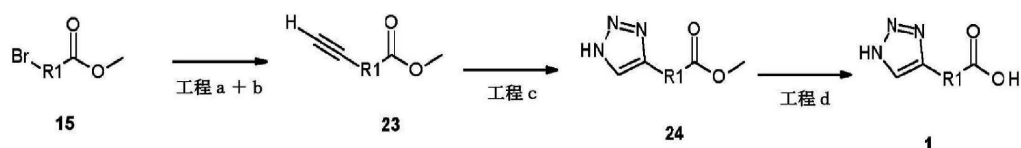
スキーム 9 d

【0140】

場合によっては、Org. Lett. 2010, 12 (16), p. 3578-3581に記載されているように、特にAがオキサゾールである場合、非置換オキサゾール22 (スキーム9d)を使用することによって、プロモ安息香酸へのカップリングが直接達成し得る)。

水溶液中で水酸化リチウムなどの塩基を使用して16をけん化することにより、タイプ1のカルボン酸が得られる (スキーム9d、工程b)。

【化 5 8】



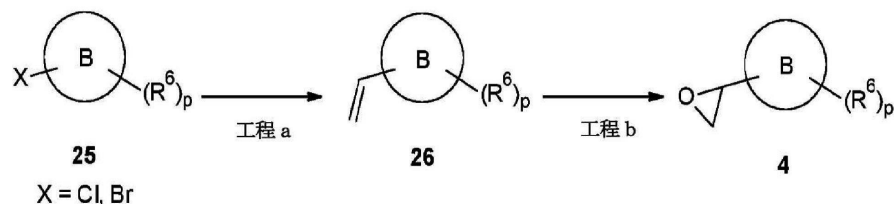
スキーム 9 e

アリール／ヘテロアリールハライド15は、Sonogashira反応 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、ヨウ化銅 (I)、ジエチルアミン、DMF、 120°C) の典型的な条件を使用してエチニルトリメチルシランと交差カップリングさせ得る。THF/MeOH中、室温で炭酸カリウムにより脱保護すると、アルキン中間体23が得られる (スキーム9e、工程a+b)。 $100\sim 130^\circ\text{C}$ の高温でDMF/MeOHなどの溶媒系中でヨウ化銅 (I) などの適切な銅触媒を使用するアジドトリメチルシランでの23の処理により、トリアゾール24 (スキーム9e、工程c) が得られる。水溶液中で水酸化リチウムなどの塩基を使用して24をけん化することにより、タイプ1のカルボン酸が得られる (スキーム9e、工程b)。

【0141】

市販されていない、B、 R^6 およびpが本明細書で定義される通りである、オキシラン4は、当業者に公知の方法、例えば以下に記載される方法によって調製し得る。

【化 5 9】



スキーム 10

【0142】

ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリール25を、典型的なSuzuki-Miyaura条件下 (エタノール中、アルゴン下、 $100^\circ\text{C}\sim 130^\circ\text{C}$ 、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯

体、トリエチルアミン)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウムで処理すると、ビニルアレーンまたはビニルヘテロアレーン26が得られる(スキーム10、工程a)。これらは、例えば、DCM中、0℃でメチルトリオキシレニウム+1H-ピラゾールおよび過酸化水素を使用し、水およびジオキサン中、室温でNBSを使用し、次いで0℃でNaOH水溶液で処理し、DCM中、室温でmCPBAで処理することによって、オキシラン4に酸化し得る(スキーム10、工程b)。

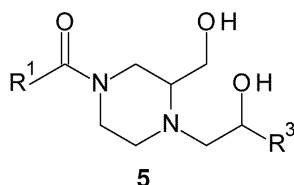
【0143】

一態様では、本発明は、本明細書に開示されるスキームのいずれか1つに記載される式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【0144】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、
(a) ジオール5

【化60】

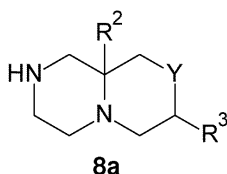


(式中、R¹およびR³は本明細書で定義される通りである)を、

(シアノメチレン)トリブチルホスホラン(CMBP、Tsunoda試薬)などのエーテル化試薬と反応させて、Xが-CH₂CHR³-であり、Yが-O-であり、R¹およびR³が本明細書で定義される通りであり、R²が水素である、式(I)の化合物を得ること；あるいは

(b) アミン8a

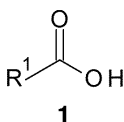
【化61】



(式中、Y、R²およびR³は本明細書で定義される通りである)を、

カルボン酸1

【化62】



(式中、R¹は本明細書で定義される通りである)と、

トリメチルアミンまたはジイソプロピルアミンなどの塩基、およびHATU、T3PまたはEDC*HClなどのカップリング試薬の存在下に反応させて、Xが-CH₂CHR³-であり、Y、R¹およびR³が本明細書で定義される通りであり、R²が水素である、前記式(I)の化合物を得ること；あるいは

(c) Yが本明細書で定義される通りであり、Xが-CH₂CR³R⁴-であり、R¹~R³が本明細書で定義される通りであり、R⁴がヒドロキシである式(I)の化合物を、例えば高温におけるTESおよびTFAを使用する脱水条件に供して、Yが本明細書で定義される通りであり、Xが-CH₂CHR³-であり、R¹~R³が本明細書で定義される通りである式(I)の化合物、および/またはYが本明細書で定義される通りであり、Xが-CH=CR³であり、R¹~R³が本明細書で定義される通りである式(I)の化合物

10

20

30

40

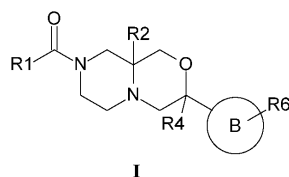
50

を得ること；あるいは

(d) Yが本明細書で定義される通りであり、Xが $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ が本明細書で定義される通りであり、 R^4 がヒドロキシである式(I)の化合物を、DASTなどの求核フッ素化剤と反応させて、Xが $-\text{CH}_2\text{CFR}^3-$ であり、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ が本明細書で定義される通りである式(I)の化合物を得ること；あるいは

(e) 式(I)

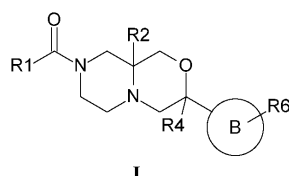
【化63】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 およびBは本明細書で定義される通りであり、 R^6 はブromoである)の化合物を、Suzuki-Miyaura反応またはSonogashira反応などの遷移金属触媒クロスカップリング反応に供し、式(I)

【化64】

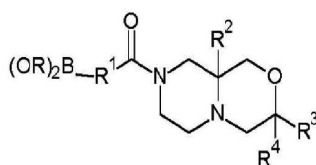


20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 およびBは本明細書で定義される通りであり、 R^6 はアリール、アルケニル、アルキニル、アルキル、シアノ、シクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される)の化合物を得ること；あるいは

(f) 化合物12

【化65】



30

B (OR)₂=B (OH)₂または
ボロン酸ピナコールエステル

(R^1 は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、およびシアノから独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^4$ は本明細書で定義される通りである)を、

40

化合物13

【化66】



X = Cl, Br, I, OTf

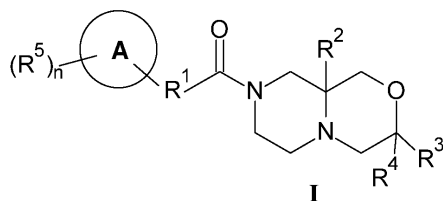
(A、 R^5 およびnが本明細書中で定義される通りである)とのSuzuki-Miya

50

uraクロスカップリング反応に、

遷移金属触媒、例えば $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ + キサントホス、 $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ 、または $\text{cataCxiuM A Pd G 2}$ と、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、TMEDA または炭酸セシウムなどの有機または無機塩基との存在下に供し、式 (I)

【化67】

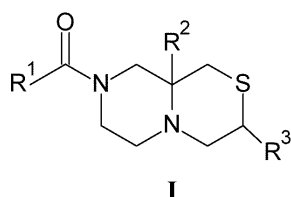


10

(R^1 は、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲンおよびシアノから独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^2 \sim R^5$ および n は本明細書で定義される通りである) の化合物を得ること；あるいは

(g) 式 (I)

【化68】

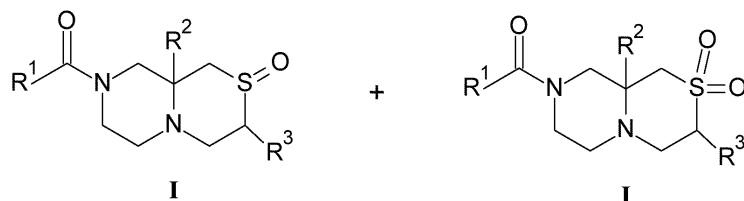


20

(Y はイオウであり、 R^1 、 R^2 および R^3 は本明細書で定義される通りである) の化合物を、

mCPBA、過酸化水素または過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤と反応させて、式 (I)

【化69】



30

(Y はスルホキシドまたはスルホンであり、 R^1 、 R^2 および R^3 は本明細書で定義される通りである) の化合物を得ること

を含む方法を、提供する。

【0145】

40

一態様では、本発明は、本明細書に記載のプロセスのいずれか1つに従って製造される場合、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供する。

【0146】

MAGL 阻害活性

本発明の化合物は、MAGL 阻害剤である。したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0147】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する方法で使用するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供する。

50

【0148】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する医薬の調製のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0149】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物を哺乳動物に投与することを含む。。

【0150】

化合物は、天然基質である2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の加水分解を追跡してアラキドン酸を得、次いで質量分析を行うことで酵素活性を測定することにより、MAGL阻害活性をプロファイリングした。このアッセイを、以下「2-AGアッセイ」と略記する。

【0151】

2-AGアッセイを、384ウェルのアッセイプレート(PP、Greiner、カタログ番号784201)中で、総体積20 μ Lで実施した。化合物希釈物を、ポリプロピレンプレート中、100%DMSO(VWR Chemicals 23500.297)中にて3倍希釈ステップで作成して、アッセイにおける最終濃度範囲を12.5 μ M~0.8pMとした。0.25 μ Lの化合物希釈物(100%DMSO)を、アッセイ緩衝液(50mM TRIS(GIBCO、15567-027)、1mM EDTA(Fluka、03690-100mL)、0.01%(v/v)Tween)中の9 μ LのMAGLに添加した。振盪後、プレートを室温で15分間インキュベートした。反応を開始するために、アッセイ緩衝液中の10 μ Lの2-アラキドノイルグリセロールを添加した。アッセイにおける最終濃度は、50pM MAGLおよび8 μ M 2-アラキドノイルグリセロール(arachidonoylglycerol)であった。振盪および室温で30分間インキュベーションした後、4 μ Mのd8-アラキドン酸を含有する40 μ LのACNを添加することによって、反応をクエンチした。アラキドン酸の量を、オンラインSPEシステム(Agilent Rapidfire)をトリプル四重極質量分析計(Agilent 6460)と組み合わせて追跡した。C18 SPEカートリッジ(G9205A)を、ACN/水液体セットアップで使用した。質量分析計は、アラキドン酸について303.1 $\rightarrow$ 259.1、d8-アラキドン酸について311.1 $\rightarrow$ 267.0の質量遷移に従って、負エレクトロスプレーモードで操作した。化合物の活性は、強度比[アラキドン酸/d8-アラキドン酸]に基づいて算出した。

【0152】

10

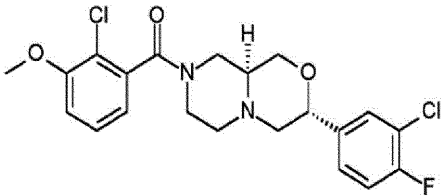
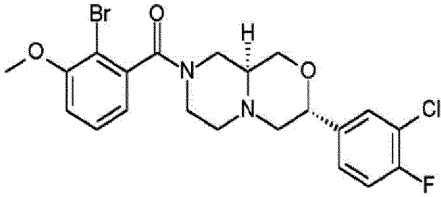
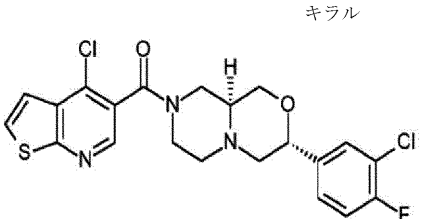
20

30

40

50

【表 1】

実施例	構造	IUPAC名	MAGL IC50 (nM)
1		[(3R, 9aS) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン、	18.3
2		(2 - ブロモ - 3 - メトキシーフェニル) - [rac - (3R, 9aS) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] メタノン	14.6
5		(4 - クロロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - [(3R, 9aS) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] メタノン	28.2

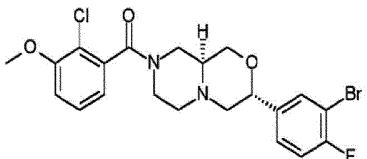
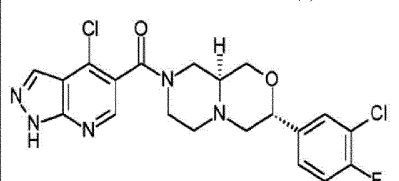
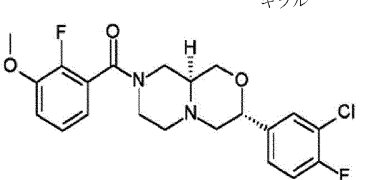
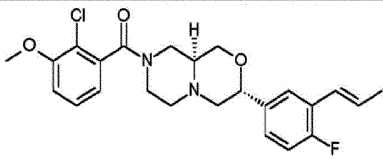
10

20

30

40

50

6	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	10.9
8	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メタノン	705.2
9	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタノン	85.6
10		(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(3R, 9aS)-3-[4-フルオロ-3-[rac-(E)-プロパ-1-エニル]フェニル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]メタノン	178.6

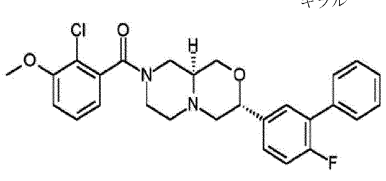
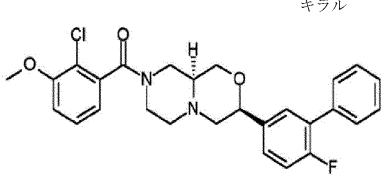
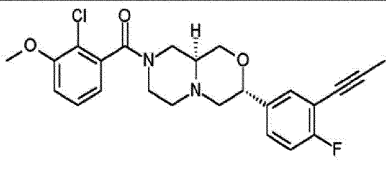
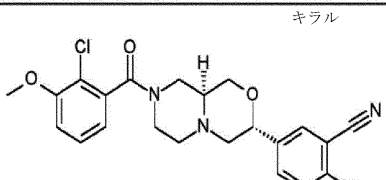
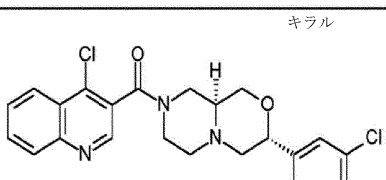
10

20

30

40

50

11	 キラル	[(3R, 9aS) - 3-(4-フルオロ-3-フェニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン	259
12	 キラル	[(3S, 9aS) - 3-(4-フルオロ-3-フェニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン	575.3
13		[(3R, 9aS) - 3-(4-フルオロ-3-プロパ-1-イニル-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン	237.9
14	 キラル	[(3, 9aS) - 3-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン	153.5
16	 キラル	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (4-クロロ-3-キノリル) メタノン	131.5

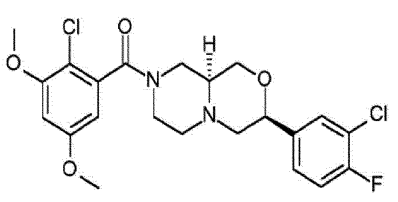
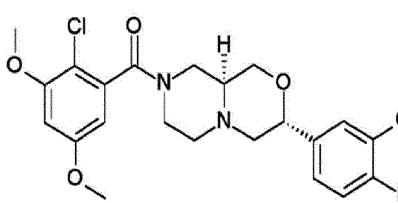
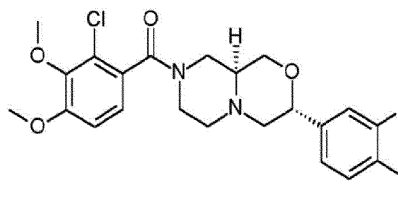
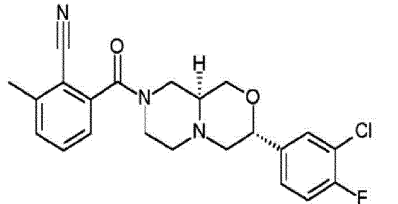
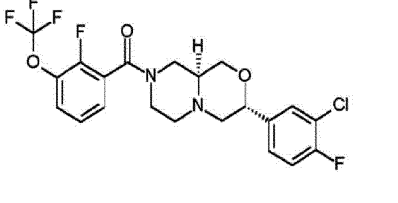
10

20

30

40

50

17	キラル 	[(3S, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン	4567.8
18	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノン	51.2
19	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3, 4-ジメトキシフェニル) メタノン	304.7
20	キラル 	2 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 6-メチルベンズニトリル	120.6
21	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル] メタノン	746.3

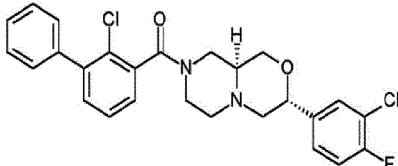
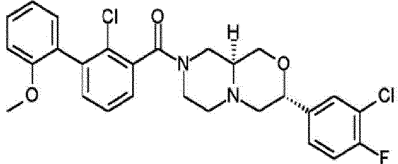
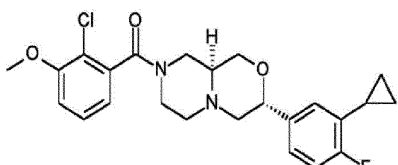
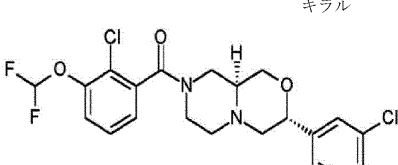
10

20

30

40

50

22	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-フェニルーフェニル) メタノン	16.1
23	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) フェニル] メタノン	26.3
24	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-シクロプロピルー4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	94.8
25	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] メタノン	131.1

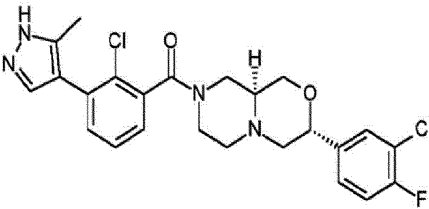
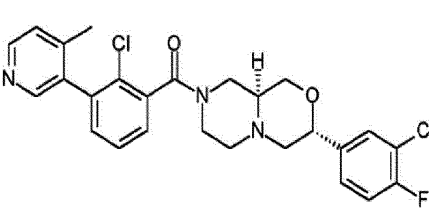
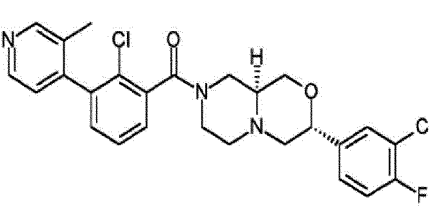
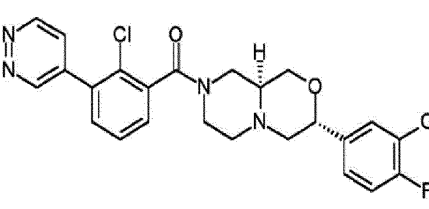
10

20

30

40

50

26	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジネ-8-イル] - [2-クロロ-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	10.6
27	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジネ-8-イル] - [2-クロロ-3-(4-メチル-3-ピリジル) フェニル] メタノン	210
28	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジネ-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-メチル-4-ピリジル) フェニル] メタノン	32.6
29	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジネ-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジネ-4-イルフェニル) メタノン	202

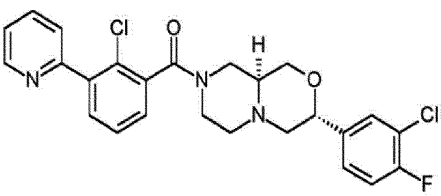
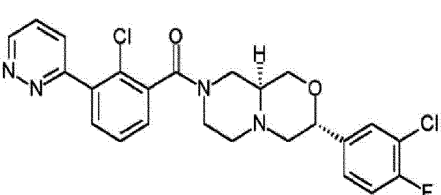
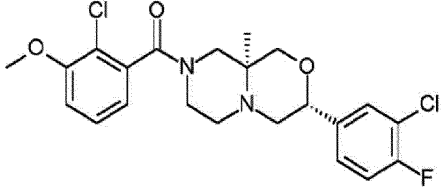
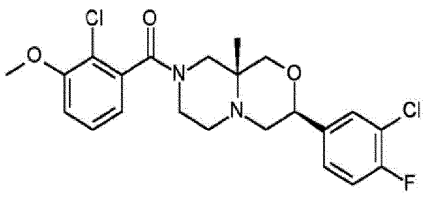
10

20

30

40

50

30	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(2-ピリジル) フェニル] メタノン	49.2
31	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-ピリダジン-3-イルフェニル) メタノン	173.2
32		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(re 1-3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	334.5
33	キラル 	(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(re 1-3S, 9aR) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	1912

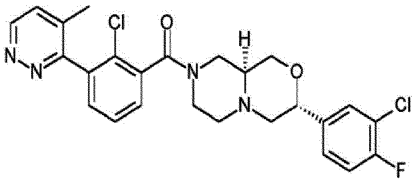
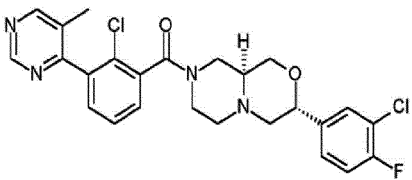
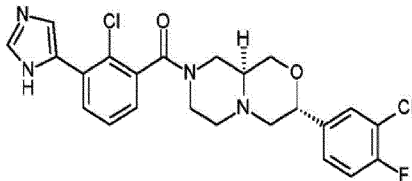
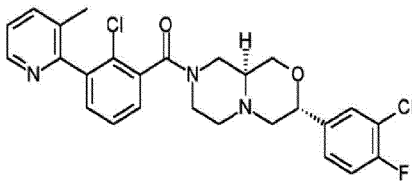
10

20

30

40

50

34	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(4-メチルピリダジン-3-イル) フェニル] メタノン	1444.2
35	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(5-メチルピリミジン-4-イル) フェニル] メタノン	1084.9
36	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(1H-イミダゾール-5-イル) フェニル] メタノン	7.4
37	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-メチル-2-ピリジル) フェニル] メタノン	277.4

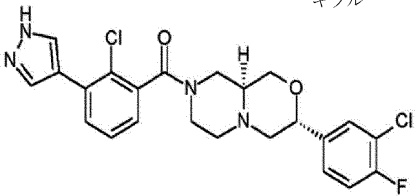
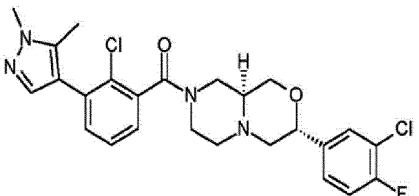
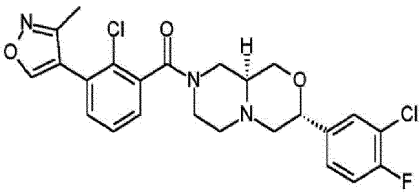
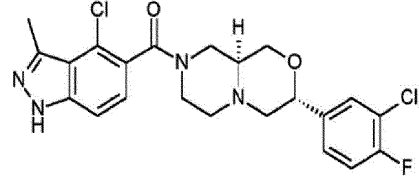
10

20

30

40

50

38	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	1.9
39	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (1, 5-ジメチルピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	49.7
40	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-メチルイソオキサゾール-4-イル) フェニル] メタノン	160.3
41	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (4-クロロ-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル) メタノン	63.8

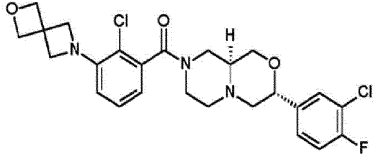
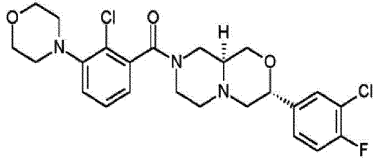
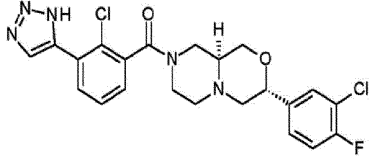
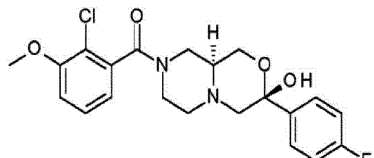
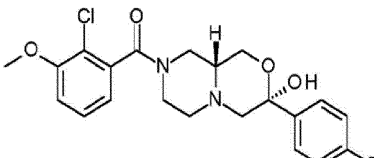
10

20

30

40

50

42	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル)メタノン	48.6
43	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-モルホリノフェニル)メタノン	119.7
44	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-(1H-トリアゾール-5-イル)フェニル)メタノン	50
45	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	19.4
46	キラル 	[(3S, 9aR)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	177.5

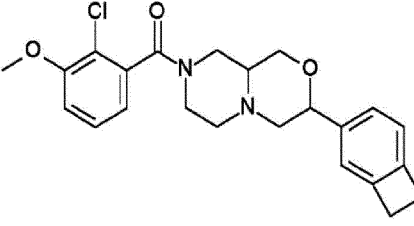
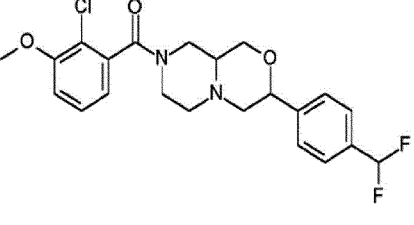
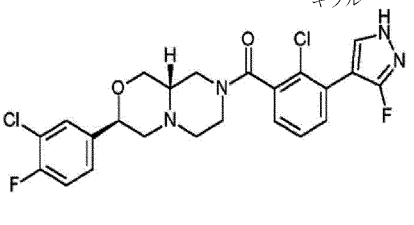
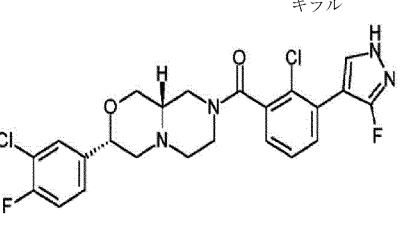
10

20

30

40

50

47		[3- (3-ビシクロ [4. 2. 0] オクタ-1, 3, 5-トリエンル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	133.7
48		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [3- [4- (ジフルオロメチル) フェニル] -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	146.2
49	キラル 	[(3R, 9aS) -3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	1
50	キラル 	[(3S, 9aS) -3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	417.6

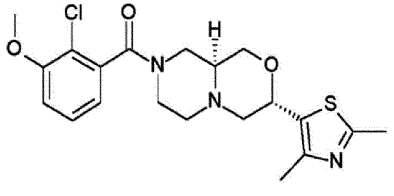
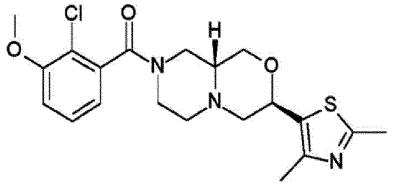
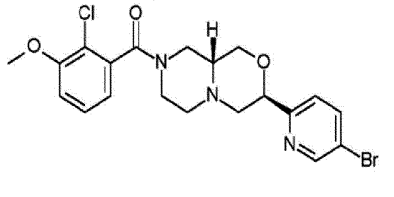
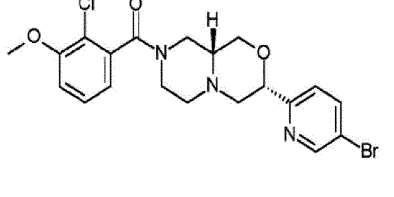
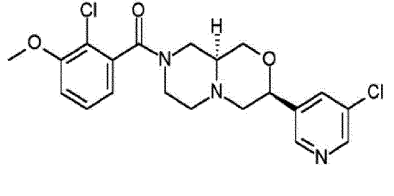
10

20

30

40

50

51		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [re 1 - (3 S, 9 a S) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	4984.9
52		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [re 1 - (3 R, 9 a R) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	1383.2
53		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3 R, 9 a R) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	76
54		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3 S, 9 a R) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	975.4
58		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3 S, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	2221.6

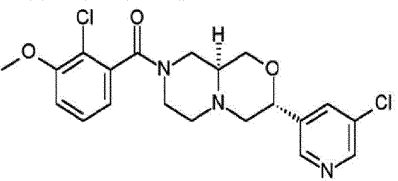
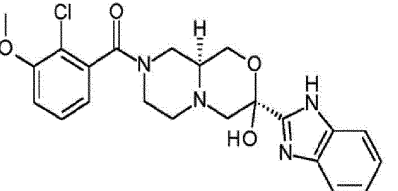
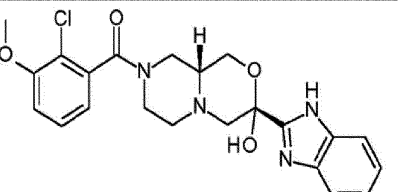
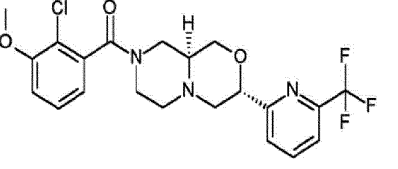
10

20

30

40

50

59		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9a S) - 3 - (5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a -ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	543.6
60		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3 S, 9 a S) - 3 - (1 H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	951.1
61		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3 R, 9 a R) - 3 - (1 H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	294.4
63		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3 S, 9 a S) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	1309.0

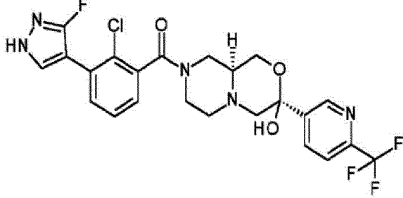
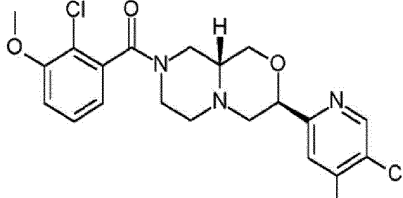
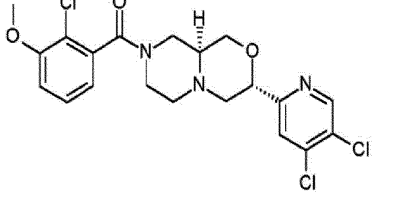
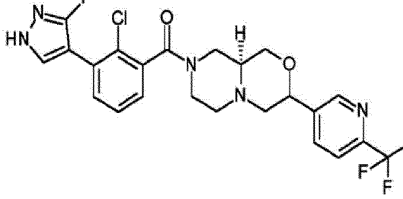
10

20

30

40

50

65		[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジ ノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イ ル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イ ル) フェニル] メタノン	13.8
66		(2 - クロロ - 3 - メト キシフェニル) - [r e 1 - (3 R, 9 a R) - 3 - (4, 5 - ジクロ ロ - 2 - ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピ ラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] メタノン	531.1
67		(2 - クロロ - 3 - メト キシフェニル) - [r e 1 - (3 S, 9 a S) - 3 - (4, 5 - ジクロ ロ - 2 - ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] メタノン	8.4
68		[(9 a S) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピ ラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロ ロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタ ノン	15.8

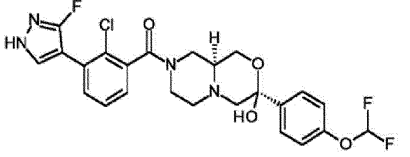
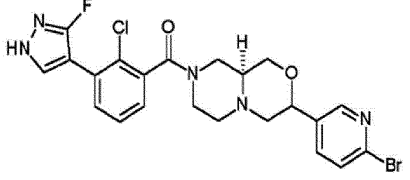
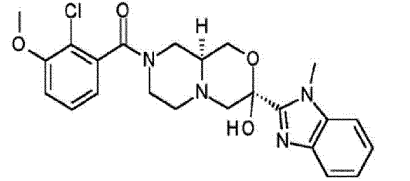
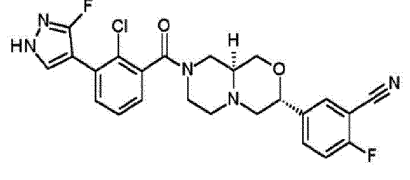
10

20

30

40

50

69		[[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(3R, 9aS) - 3-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	51.8
70		[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(9aS) - 3-(6-ブロモ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - メタノン	44.6
71	キラル 	[(3S, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	4026.0
72	キラル 	5-[(3R, 9aS) - 8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] - 2-フルオロベンゾニトリル	61.4

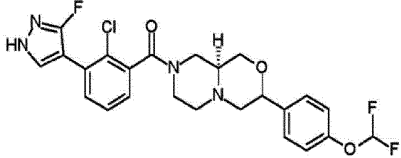
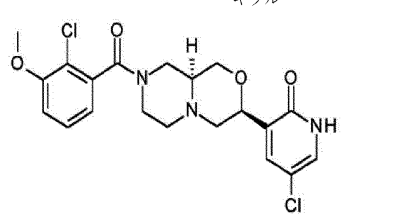
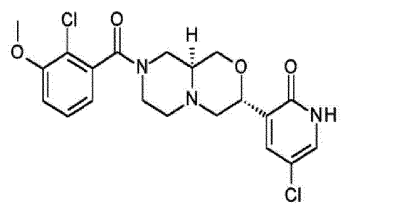
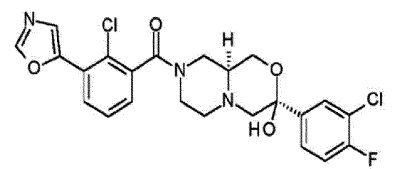
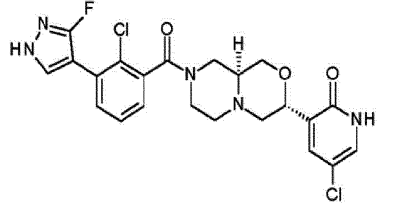
10

20

30

40

50

73		(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)((9aS)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)メタノン	53.3
74	キラル 	3-[(3S,9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル]-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	2211.9
75	キラル 	3-[(3R,9aS)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル]-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	850.4
76	キラル 	[(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)メタノン	15.5
77	キラル 	3-[(3R,9aS)-8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル]-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	46.3

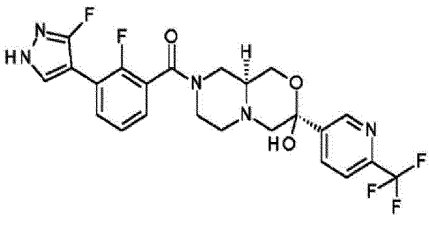
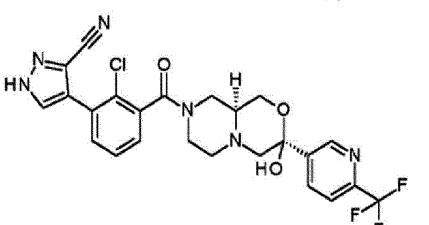
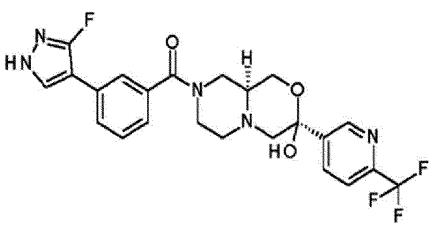
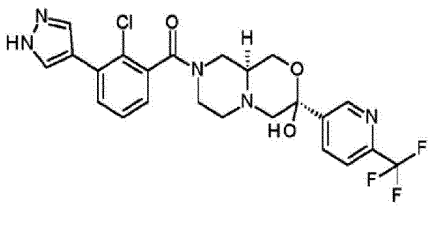
10

20

30

40

50

78	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-イル]-[2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン	129.7
80	キラル 	4-[3-[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	26.2
81	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-イル]-[3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン	80.4
82	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] メタノン	15.9

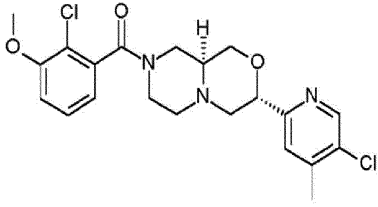
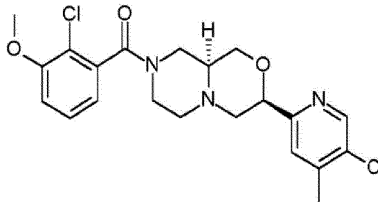
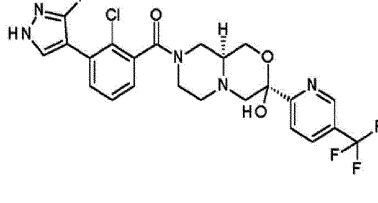
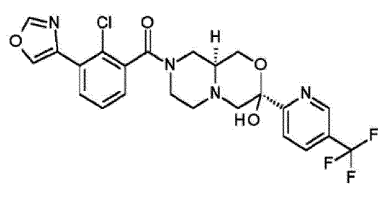
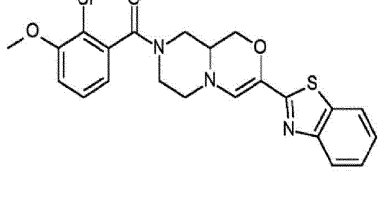
10

20

30

40

50

83		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 S, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン	94.4
84		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン	332.7
85	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	38.2
86	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-オキサゾール-4-イル-フェニル) メタノン	237.3
87		[3- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -6, 7, 9, 9 a-テトラヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	983.2

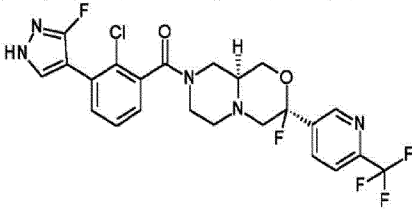
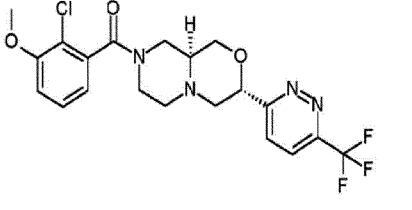
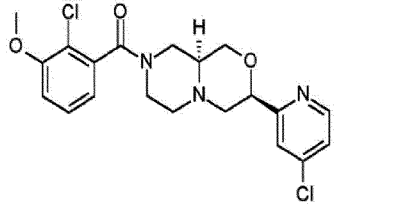
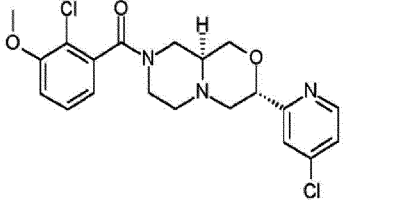
10

20

30

40

50

88		[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル] - [(3S, 9aS) - 3-フルオロ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	10.7
89		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジンを-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	2030.6
90	キラル 	[(3R, 9aS) - 3-(4-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	2311.4
91	キラル 	[(3S, 9aS) - 3-(4-クロロ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	232.5

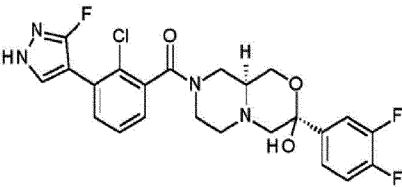
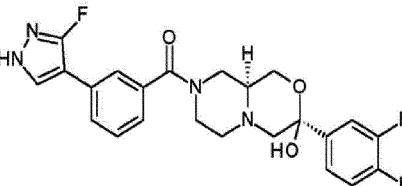
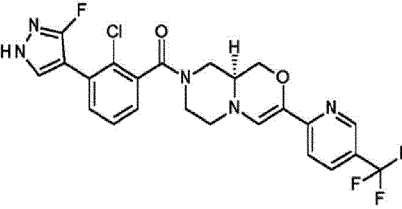
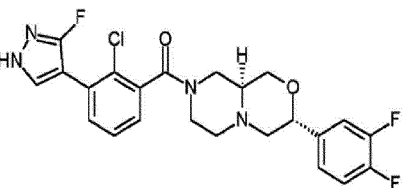
10

20

30

40

50

92	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン	9.1
93	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン	81.9
94	キラル 	[(9 a S) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 6, 7, 9, 9 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン	219.7
95	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] メタノン	7.6

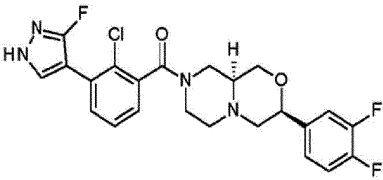
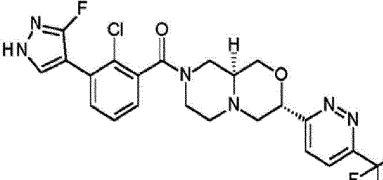
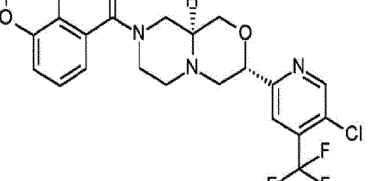
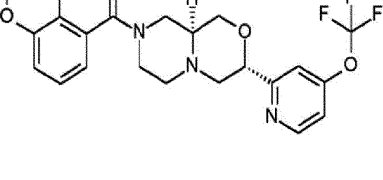
10

20

30

40

50

96	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	1242.7
97	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - [6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン	439.4
98		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3 S, 9 a S) - 3 - [5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	30.7
99		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3 S, 9 a S) - 3 - [4- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	284.1

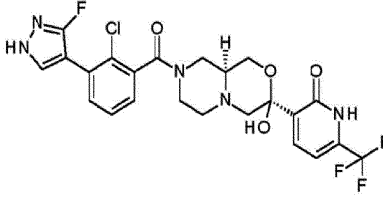
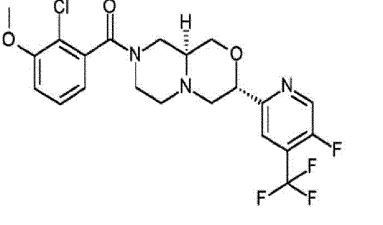
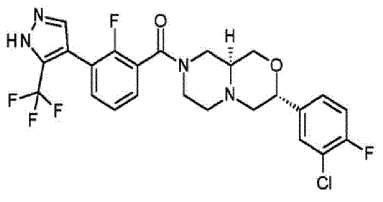
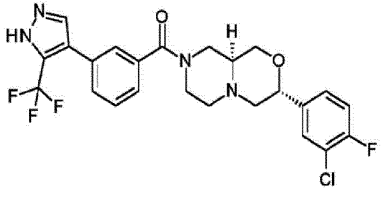
10

20

30

40

50

100	キラル 	3-[(3R, 9aS)-8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3-ヒドロキシ-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オン	55.3
101		(2-クロロ-3-メトキシーフェニル)-[(3S, 9aS)-3-[5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]メタノン	133.2
102	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-[2-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]メタノン	20.7
103	キラル 	[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-[3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]メタノン	28.2

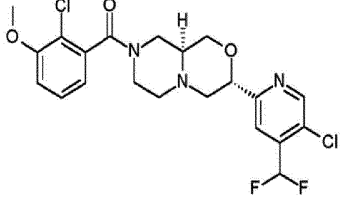
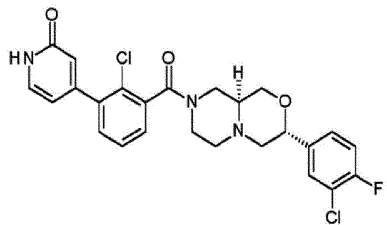
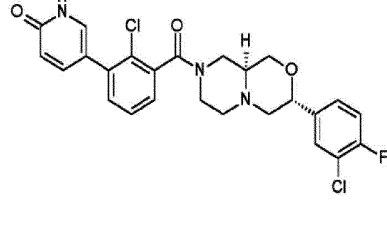
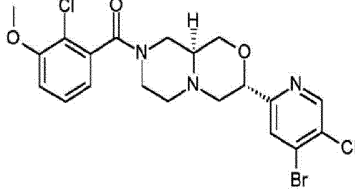
10

20

30

40

50

104		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [4 - (ジフルオロメチル) - 5-フルオロ-2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	89.5
105	キラル 	4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピリジン-2-オン	8.9
106	キラル 	5 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピリジン-2-オン	14.3
107		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - (5-クロロ-4-ブロモ-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン	12.6

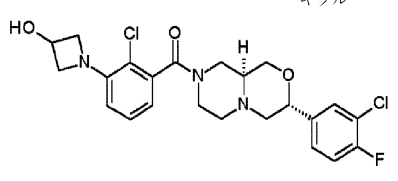
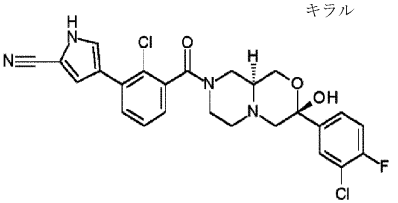
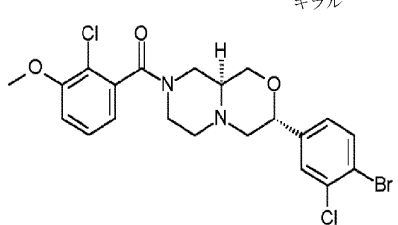
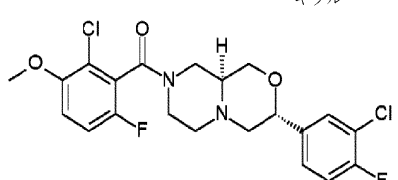
10

20

30

40

50

108	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] メタノン	10.5
109	キラル 	4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピロール-2-カルボニトリル	1.6
110	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	5.0
111	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン	5.8

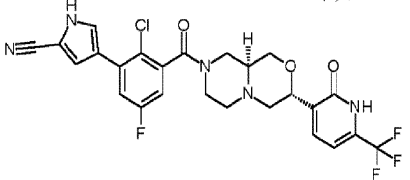
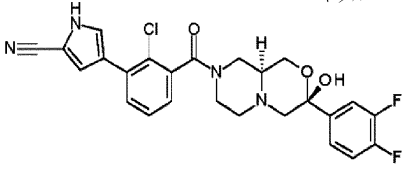
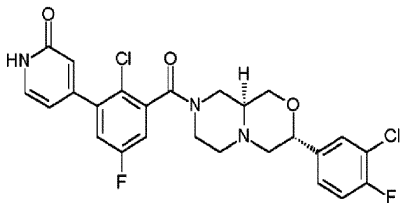
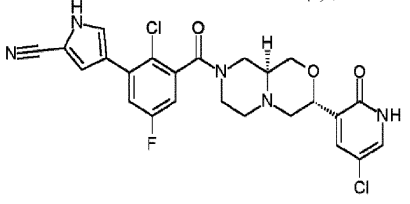
10

20

30

40

50

112	キラル 	4-[3-[(3R, 9a S)-3-[2-オキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-イル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロ-5-フルオロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル	6.5
113	キラル 	4-[3-[(3R, 9a S)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル	7.6
114	キラル 	4-[3-[(3R, 9a S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロ-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	10.8
115	キラル 	4-[3-[(3R, 9a S)-3-(5-クロロ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロ-5-フルオロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル	13.5

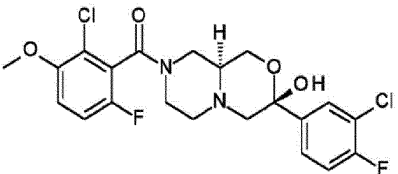
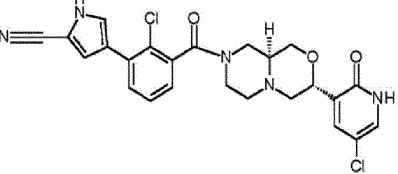
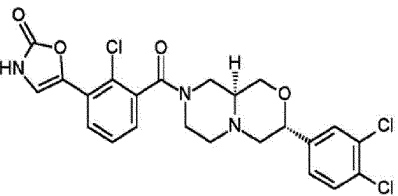
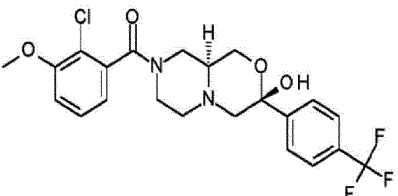
10

20

30

40

50

116	キラル 	[(3R, 9a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノン	15.9
117	キラル 	4 - [3 - [(3R, 9a S) - 3 - (5-クロロ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1H-ピロール-2-カルボニトリル	17.4
118	キラル 	5 - [3 - [(3R, 9a S) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 3H-オキサゾール-2-オン	33.1
119	キラル 	[(3R, 9a S) - 3 - ヒドロキシ-3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	34.7

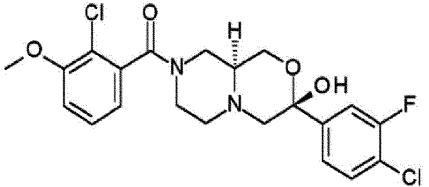
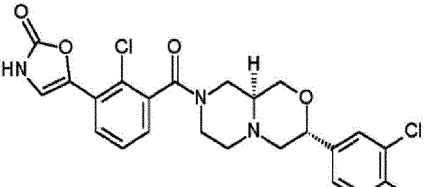
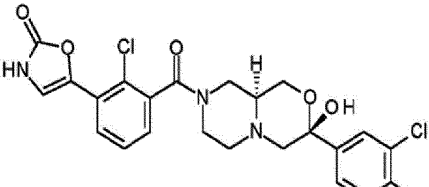
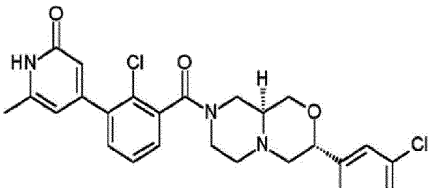
10

20

30

40

50

120	キラル 	[(3R, 9aS) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	42.4
121	キラル 	5 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 3H-オキサゾール-2-オン	46.4
122	キラル 	5 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 3H-オキサゾール-2-オン	48.6
123	キラル 	4 - [3 - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 6-メチル-1H-ピリジン-2-オン	55.7

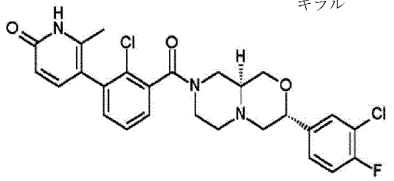
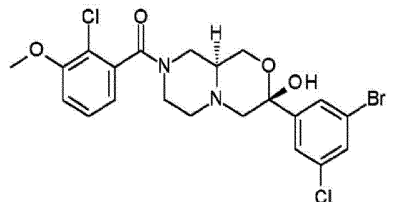
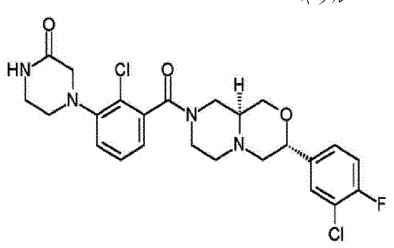
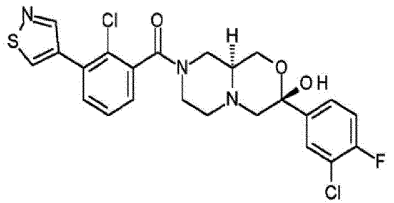
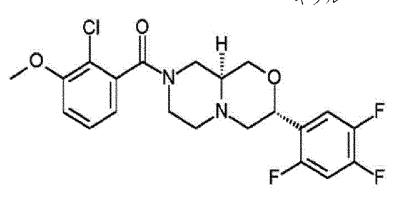
10

20

30

40

50

124	キラル 	5-[3-[(3R, 9a S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン	57.6
125	キラル 	[(3R, 9a S)-3-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	82.8
126	キラル 	4-[3-[(3R, 9a S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]ピペラジン-2-オン	96.2
127	キラル 	[(3R, 9a S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル)メタノン	97.7
128	キラル 	[(3R, 9a S)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	102.6

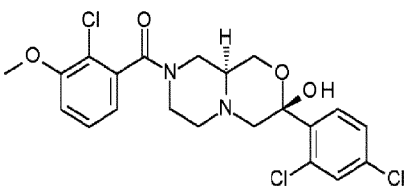
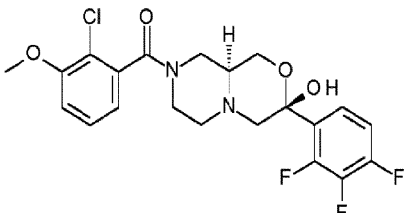
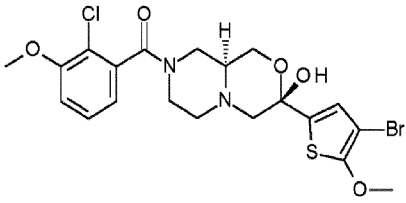
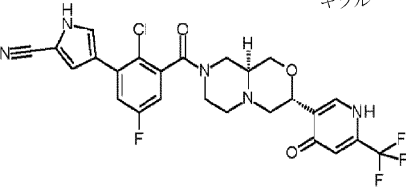
10

20

30

40

50

129	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (2, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	112.9
130	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [2, 3, 4 -トリフルオロフェニル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	117.1
131	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - チエニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	118.1
132	キラル 	4 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - [4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a -ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボニル] - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロールー 2 - カルボニトリル	131.1

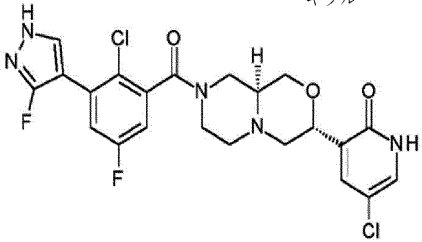
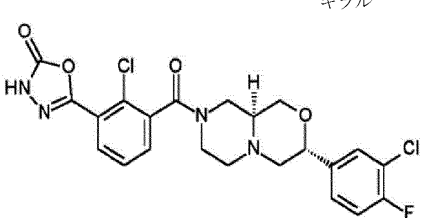
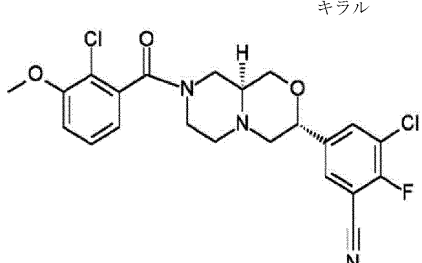
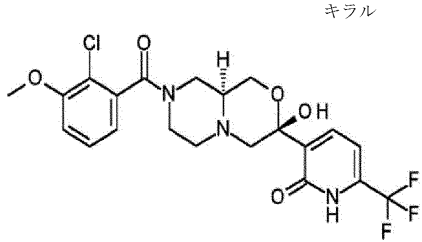
10

20

30

40

50

133	キラル 	3-[(3R, 9a S)-8-[2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イル]-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	141.8
134	キラル 	5-[3-[(3R, 9a S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-3H-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	144.1
135	キラル 	5-[(3R, 9a S)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イル]-3-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル	145.5
136	キラル 	3-[(3R, 9a S)-8-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オン	152.1

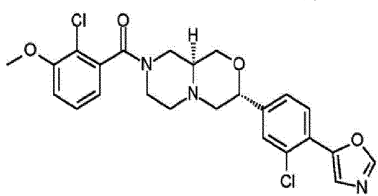
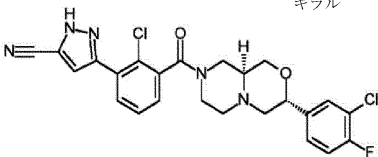
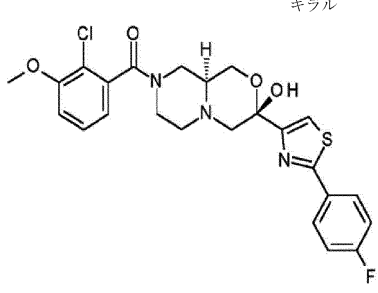
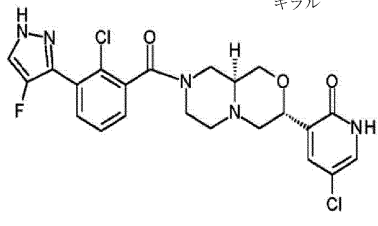
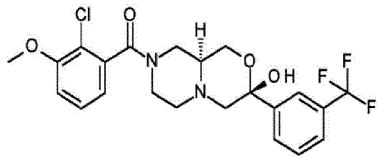
10

20

30

40

50

137	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-オキサゾール5-イルフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	182.4
138	キラル 	3 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1 H-ピラゾール-5-カルボニトリル	190.3
139	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - [2 - (4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	254.4
140	キラル 	3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - [2-クロロ-3 - (4-フルオロ-1 H-ピラゾール-3-イル) ベンゾイル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] - 5-クロロ-1 H-ピリジン-2-オン	277.0
141	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3-ヒドロキシ-3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	288.3

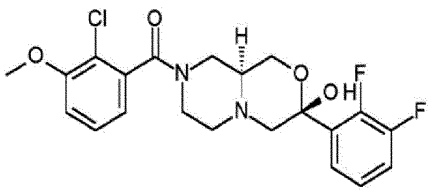
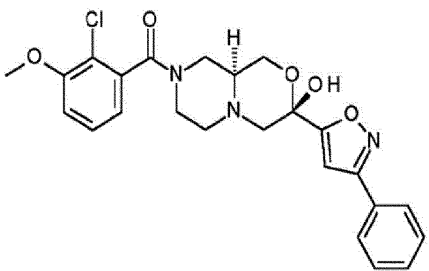
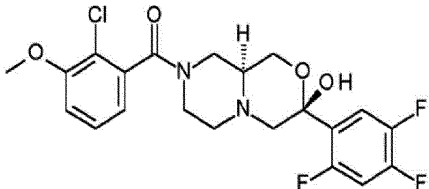
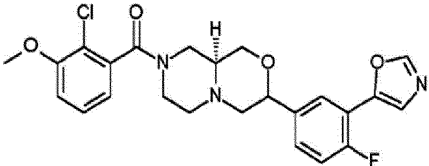
10

20

30

40

50

142	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	332.0
143	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	348.3
144	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	354.8
145	キラル 	[(9 a S) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	363.0

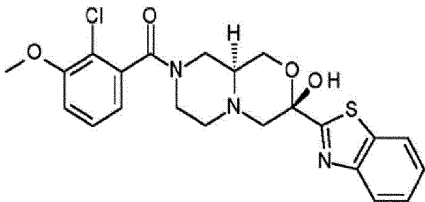
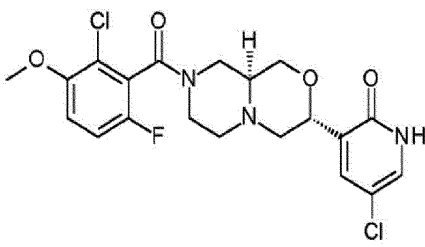
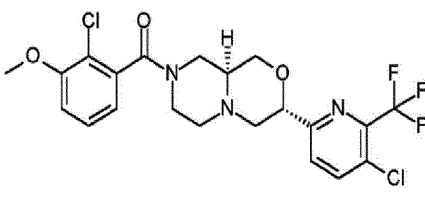
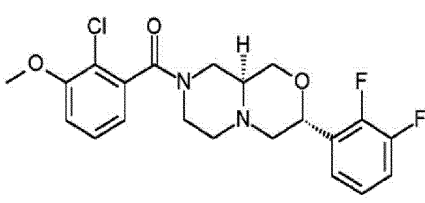
10

20

30

40

50

146	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	378.0
147	キラル 	3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾイル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン	384.9
148	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - [5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	426.1
149	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	467.8

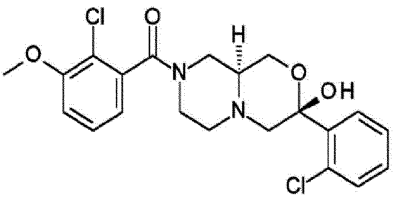
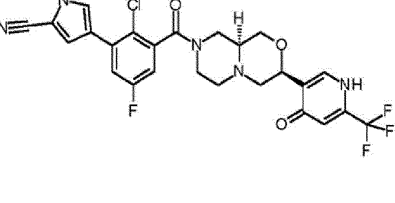
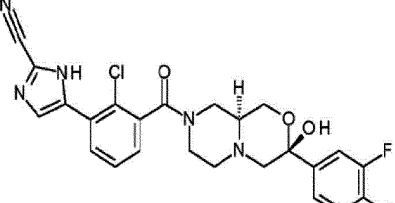
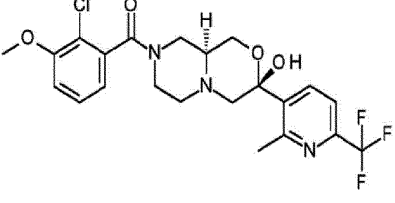
10

20

30

40

50

150	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - (2-クロロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	546.3
151	キラル 	4 - [3 - [(3 S, 9 a S) - 3 - [4-オキソ-6 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-イル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロ-5-フルオロフェニル] - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル	575.4
152	キラル 	5 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1 H-イミダゾール-2-カルボニトリル	580.6
153	キラル 	[(3 R, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ-3 - [2-メチル-6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	704.7

10

20

30

40

50

154	キラル	[(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-5-オキサゾール-5-イルフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	769.0
155	キラル	3 - [(3 R, 9 a S) - 8 - (2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-2-オン	780.1
156	キラル	[(9 a S) - 3 - [4-フルオロ-3- (1-メチルピロール3-イル) フェニル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	814.7
157	キラル	[(3 S, 9 a S) - 3 - (3-プロモイソオキサゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン	849.3
158	キラル	5 - [3 - [(3 R, 9 a S) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1 H-ピリジン-4-オン	1016.3

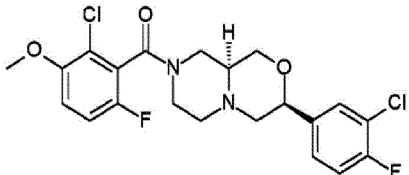
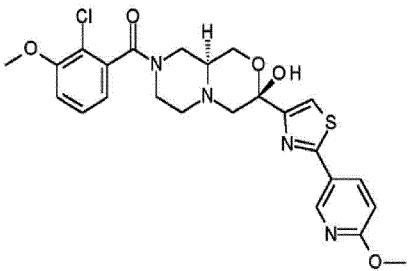
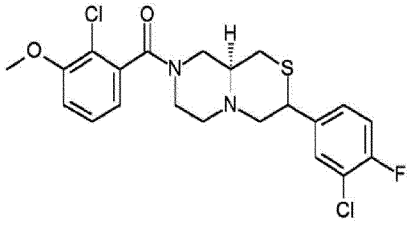
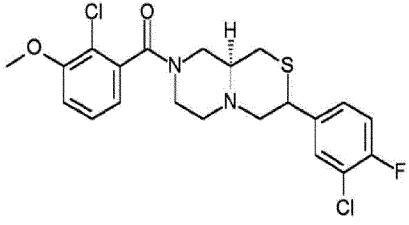
10

20

30

40

50

159	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	1481.3
160	キラル 	[(3 S, 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) チアゾール - 4 - イル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	1600.4
161	キラル 	[(9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	3.1
162	キラル 	[(9 a S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン	21.6

【 0 1 5 3 】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩またはエステルを提供し、前記式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩またはエステルは、本明細書に記載の MAGL アッセイで測定した場合、MAGL 阻害に対する IC₅₀ が 25 μM 未満、好ましくは 10 μM 未満、より好ましくは 5 μM 未満である。

一実施形態では、本明細書に記載の式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩またはエステルは、本明細書に記載の MAGL アッセイで測定した場合、IC₅₀ (MAGL 阻害) 値が 0.000001 μM ~ 25 μM の間であり、特定の化合物は、IC

50値が0.000005 μM ~10 μM の間であり、さらに特定の化合物は、IC50値が0.000005 μM ~5 μM の間である。

【0154】

本発明の化合物の使用

一態様では、本発明は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0155】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症および／または神経変性疾患の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0156】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0157】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんの処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0158】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙縮の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0159】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病および／またはパーキンソン病の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0160】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の処置または予防のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0161】

一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0162】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症および／または神経変性疾患の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0163】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんの処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0164】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0165】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙縮の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【0166】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0167】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の処置または予防で使用するための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0168】

一態様では、本発明は、哺乳がんおよび／または精神障害の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0169】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症および／または神経変性疾患の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0170】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0171】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんの処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0172】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸癌発症、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛および／または疼痛に伴う痙攣の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0173】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病および／またはパーキンソン病の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0174】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の処置または予防のための医薬を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0175】

一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび／または精神障害の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0176】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症および／または神経変性疾患の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0177】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0178】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病および／または疼痛の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0179】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病および／またはパーキンソン病の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0180】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の処置または予防のための方法を提供し、この方法は、有効量の本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0181】

医薬組成物および投与

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物および治療上不活性な担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0182】

式（Ⅰ）の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルは、医薬として（例えば、医薬製剤の形態で）使用することができる。医薬製剤は、経口（例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル剤および軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態）、経鼻（例えば、点鼻スプレー剤の形態）、または直腸（例えば、坐剤の形態）などで、体内に投与することができる。しかしながら、投与は、筋肉内または静脈内（例えば、注射液の形態）などで親的に行うこともできる。

【0183】

式（Ⅰ）の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルを、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセル剤の生産のために薬学的に不活性な無機または有機アジュバントで処理することができる。ラクトース、コーンスターチまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセル剤のアジュバントとして使用することができる。

20

軟質ゼラチンカプセルに適したアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体物質および液体ポリオールなどである。

【0184】

液剤およびシロップ剤の生産に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0185】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

30

【0186】

坐剤に適したアジュバントは、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、半固体または液体ポリオール等である。

【0187】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、または酸化防止剤を含むことができる。また、さらに他の治療上有益な物質を含有することもできる。

40

【0188】

投与量は広範に変化させることができ、当然、各特定の症例における個々の要件に適合させる。一般に、経口投与の場合、約0.1mg～20mg/kg体重、好ましくは約0.5mg～4mg/kg体重（例えば、約300mg/人）の毎日の投与量を、好ましくは1～3の個々の投与量に分けて、例えば同じ量で構成し得るのが適切であろう。しかしながら、示されている場合には、本明細書で与えられる上限を超えることができることは明らかである。

【実施例】

【0189】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。しか

50

しながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲に限定されるものと解釈されるべきではない。

【0190】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載の方法によって、または当業者に公知の方法、例えばキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルSFC）もしくは結晶化などによって、分離することができる。

【0191】

特に記載のない場合、全ての反応例および中間体は、アルゴン雰囲気下で調製した。

【0192】

略語

A c O H = 酢酸、A C N = アセトニトリル、B n = ベンジル、B I N A P = (2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル)、B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル、C A S R N = ケミカルアブストラクト登録番号、C b z = ベンジルオキシカルボニル、C s ₂ C O ₃ = 炭酸セシウム、C O = 一酸化炭素、C u C l = 塩化銅 (I)、C u C N = シアン化銅 (I)、C u I = ヨウ化銅 (I)、D A S T = ミフツ化 (ジエチルアミノ) イオウ、D B U = 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ - 7 - エン、D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート、D I A D = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン、D M E = ジメトキシエタン、D M E D A = N, N' - ジメチルエチレンジアミン、D M F = N, N - ジメチルホルムアミド、D I P E A = N, N - ジイソプロピルエチルアミン、d p p f = 1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン、E D C · H C l = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩、E I = 電子衝撃、E S I = エレクトロスプレーイオン化、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、h = 時間、F A = 蟻酸、H ₂ O = 水、H ₂ S O ₄ = 硫酸、H A T U = 1 - [ビス(ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 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、H B T U = O - ベンゾトリアゾール - N, N', N' - テトラメチル - ウロニウム - ヘキサフルオロ - ホスフェート、H C l = 塩化水素、H O B t = 1 - ヒドロキシー - 1 H - ベンゾトリアゾール、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、i P r M g C l = イソプロピルマグネシウムクロリド、I ₂ = ヨウ素、I P A = 2 - プロパノール、I S P = 正イオンスプレー (モード)、I S N = 負イオンスプレー (モード)、K ₂ C O ₃ = 炭酸カリウム、K H C O ₃ = 炭酸水素カリウム、K I = ヨウ化カリウム、K O H = 水酸化カリウム、K ₃ P O ₄ = リン酸三カリウム、L i A l H ₄ または L A H = 水素化リチウムアルミニウム、L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル) アミド、L i O H = 水酸化リチウム、m C P B A = メタ - クロロ過安息香酸、M g S O ₄ = 硫酸マグネシウム、m i n = 分、m L = ミリリットル、M P L C = 中圧液体クロマトグラフィー、M S = 質量スペクトル、n B u L i = n - ブチルリチウム、N a B H ₃ C N = シアノ水素化ホウ素ナトリウム、N a H = 水素化ナトリウム、N B S = N - ブロモスクシンイミド、N a H C O ₃ = 炭酸水素ナトリウム、N a N O ₂ = 亜硝酸ナトリウム、N a B H (O A c) ₃ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、N a O H = 水酸化ナトリウム、N a ₂ C O ₃ = 炭酸ナトリウム、N a ₂ S O ₄ = 硫酸ナトリウム、N a ₂ S ₂ O ₃ = チオ硫酸ナトリウム、N B S = N - ブロモスクシンイミド、n B u L i = n - ブチルリチウム、N E t ₃ = トリエチルアミン (T E A)、N H ₄ C l = 塩化アンモニウム、N M P = N - メチル - 2 - ピロリドン、O A c = アセトキシ、T ₃ P = プロピルホスホン無水物、P E = 石油エーテル、P G = 保護基、P d - C = パラジウム - 活性炭素、P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ = 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体、P d ₂ (d b a) ₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、P d (O A c) ₂ = 酢酸パラジウム (I I)、P d (O H) ₂ = 水酸化パラジウム、P d (P P h ₃) ₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、P T S A = p - トルエンスルホン酸、R = 任意の基、R P = 逆相、R T = 室温、S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー、S - P H O S = 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ

10

20

30

40

50

メトキシビフェニル、TBAI=テトラブチルアンモニウムヨード、TEA=トリエチルアミン、TES=トリエチルシラン、TFA=トリフルオロ酢酸、THF=テトラヒドロフラン、TMEDA=N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、T3P=1-プロパンホスホン酸無水物、ZnCl₂=塩化亜鉛、Hal=ハロゲン。

【0193】

中間体1

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]メタノン

tert-ブチル4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.5g、6.5mmol)を、25mLのジオキサン中4M HClに溶解し、室温で90分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を0.1M HCl(水溶液)に溶解し、酢酸エチルで抽出し、4M NaOH(水溶液)で塩基性化し、EtOAcで再度抽出して生成物を得た。生成物の極性が高いため、過剰の酢酸エチルを使用し、抽出を数回行って生成物を塩基性水層から取り出した。有機画分を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、1.295gの中間体1を得た。さらなる精製は行わない。ESI(MS)m/z=285.3[M+H]⁺

【0194】

a) tert-ブチル4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(1.29g、6.94mmol)、tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1500mg、6.94mmol)およびHATU(2.51g、6.59mmol)の混合物を25mLの酢酸エチルに溶解した。DIPEA(1.79g、2.42mL、13.9mmol)を溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、さらに高真空中で乾燥させた。得られた未精製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ50g、40mL/分、EtOAc/ヘプタン0~100%)によって精製した。生成物分画を合わせ、蒸発させて2.5gの所望の生成物を得た。ESI(MS)m/z=329.2[M-56]⁺。

【0195】

中間体1S

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]メタノン

エナンチオピュアなtert-ブチル(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートから出発して、中間体1について記載されるように中間体1Sを合成した。

【0196】

中間体2

(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,3,4,6,7,8,9,9a-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

tert-ブチル(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート(2.52g、6.8mmol)をジオキサン中4M HCl(17mL、68mmol)に溶解し、溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を1M HCl水溶液に溶解し、EtOAcで洗浄した。水溶液を4M NaOHで塩基性化すると濁り、これをEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で、溶媒を除去した。1.52gの中間体2をワックス状黄色固体として得て、次の工程に直接使用した。ESI(MS)m/z=271.2[M+H]⁺

【0197】

a) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシラン

2-クロロ-1-フルオロ-4-ビニルベンゼン (2.97 g、19 mmol) を 0℃ で DCM (100 mL) に溶解し、次いで、3-クロロベンゾペルオキシ酸 (4.91 g、28.5 mmol) を添加し、混合物を一晩かけて室温までゆっくり加温した。次いで、反応混合物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液、NaHCO₃、および食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発乾固した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 g、ヘプタン中0%~70% EtOAc) によって精製し、生成物を無色の液体として得た (2.57 g)。化合物はESI (MS) でイオン化しなかった。

【0198】

b) tert-ブチル (3S) - 4 - (2 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート 2 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) オキシラン (1.285 g、7.45 mmol) および tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (2.42 g、11.2 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、次いで、密閉管に入れ、マイクロ波中、150℃で40分間加熱した。溶媒を蒸発させ、未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 g、ヘプタン中10%~100% EtOAc (+10% EtOH)) によって精製し、2.57 gの所望の生成物を淡黄色の油状物として得た。ESI (MS) m/z = 389.2 [M+H]⁺

【0199】

c) tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -カルボキシレート

tert-ブチル (3S) - 4 - (2 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (5.14 g、13.2 mmol) を無水トルエン (50 mL) に溶解し、溶液をアルゴンパージした火炎乾燥フラスコに移し、溶液をアルゴンでさらに脱気し、続いて、2 - (トリブチル-15-ホスファニリデン) アセトニトリル (5.58 g、6.07 mL、23.1 mmol) を一度に添加した。反応混合物を100℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/飽和NHCO₃で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc) によって2回精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、2.53 gの所望の生成物を淡褐色油状物として得た。ESI (MS) m/z = 371.2 [M+H]⁺ 所望のトランス異性体 (3R, 9aS) が主要生成物であった (比4:1)。

【0200】

中間体3

(9aS) - 3 - (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

tert-ブチル (S) - 3 - (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -カルボキシレート (1.78 g、4.29 mmol) を、21.4 mLのジオキサン中4M HClに溶解し、室温で120分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を0.1M HCl (水溶液) に溶解し、酢酸エチルで抽出し、4M NaOH (水溶液) で塩基性化し、EtOAcで再度抽出して生成物を得た。有機画分を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、1.3 gの中間体3を得た。さらなる精製は行わない。ESI (MS) m/z = 315.1 [M+H]⁺

【0201】

a) tert-ブチル (S) - 4 - (2 - (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート 2 - (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) オキシラン (1.0 g、4.6 mmol)

および *tert*-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.49 g, 6.91 mmol) をエタノール (17 mL) に溶解し、次いで、密閉管に入れ、マイクロ波中 130℃ で 80 分間および 150℃ で 25 分間加熱して反応を完了させた。溶媒を蒸発させ、未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、ヘプタン中 0%~60% EtOAc (+10% EtOH)) によって精製し、1.57 g の所望の生成物を無色の油状物として得た。ESI (MS) $m/z = 433.1$ [M+H]⁺

【0202】

b) *tert*-ブチル (S)-3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H)-カルボキシレート

tert-ブチル (S)-4-(2-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (3.2 g, 7.38 mmol) を無水トルエン (50 mL) に溶解し、溶液をアルゴンパージした火炎乾燥フラスコに移し、溶液をアルゴンでさらに脱気し、続いて、2-(トリブチル-15-ホスファニリデン) アセトニトリル (3.12 g, 3.39 mL, 12.9 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 100℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc/飽和 NHCO₃ で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 g、ヘプタン中 0%~60% EtOAc) によって精製した。生成物分画を合わせ、蒸発させ、1.8 g の所望の生成物をワックス状黄色固体として得た。ESI (MS) $m/z = 415.2$ [M+H]⁺

【0203】

中間体 4

(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

tert-ブチル 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H)-カルボキシレート (350 mg, 944 μmol) を、4.72 mL のジオキサン中 4 M HCl に溶解し、室温で 120 分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を 0.1 M HCl (水溶液) に溶解し、酢酸エチルで抽出し、4 M NaOH (水溶液) で塩基性化し、EtOAc で再度抽出して生成物を得た。有機画分を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、243 mg の中間体 4 をワックス状の橙色固体として得た。さらなる精製は行わない。ESI (MS) $m/z = 285.2$ [M+H]⁺

【0204】

a) *tert*-ブチル 4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) オキシラン (843 mg, 3.91 mmol) および *tert*-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (1 g, 3.91 mmol) をエタノール (17 mL) に溶解し、次いで、密閉管に入れ、140℃ で 115 分間および 150℃ で 20 分間マイクロ波を照射した。ほぼ完全に変換が起こった。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (120 g の SiO₂、ヘプタン中 0%~80% 酢酸エチル) によって精製した。生成物分画を合わせ、蒸発させて、950 mg の所望の生成物を無色のワックス状固体として得た。ESI (MS) $m/z = 403.4$ [M+H]⁺

【0205】

b) *tert*-ブチル 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (950 mg, 2.36 mmol) を無水トルエン (14.3 mL) に溶解し、溶液をアル

ゴンでパージした火炎乾燥フラスコに移し、溶液をアルゴンでさらに脱気し、続いて、2-（トリブチル-15-ホスファニリデン）アセトニトリル（1.14 g、1.24 ml、4.72 mmol）を一度に添加した。反応物を100℃で5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc／飽和NHCO₃で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%～70% EtOAc）によって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、340 mgの所望の生成物を粘性の黄色油状物として得た。ESI（MS）m/z = 385.3 [M+H]⁺

【0206】

中間体5

[2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル]-[（3S）-3-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-イル]メタノン

tert-ブチル（S）-4-（2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾイル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.151 g、344 μmol）を、ジオキサン中4M HCl（1.29 ml、5.16 mmol）と合わせて、無色の溶液を得た。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、これを濃縮し、10 mlの飽和NaHCO₃に溶解し、EtOAc（2×50 ml）で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、対象の化合物を無色の油状物として得た（117 mg）。ESI（MS）m/z = 339.1 [M+H]⁺

【0207】

a) メチル2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾエート

メチル2-クロロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾエート（849 mg、2.86 mmol）、4-ブromo-3-フルオロ-1H-ピラゾール（350 mg、2.12 mmol）、（APhos）₂PdCl₂（150 mg、212 μmol）およびK₂CO₃（880 mg、6.36 mmol）を15 mlのジオキサンおよび4 mlの水に分散させ、アルゴンで脱気した。次いで、これをマイクロ波（90℃、30分）中で反応させた後、飽和NaHCO₃溶液に注ぎ、EtOAcで2回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。次いで、未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、50 g、ヘプタン中0%～50% EtOAc）によって精製した。生成物分画を合わせ、蒸発させ、201 mgの所望の生成物を黄色固体として得た。ESI（MS）m/z = 255.1 [M+H]⁺

【0208】

b) 2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）安息香酸

メチル2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）安息香酸（326 mg、1.28 mmol）を含むTHF（10 ml）溶液に、1M LiOH（3.84 ml、3.84 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を1M HCl水溶液で酸性化し、2-MeTHFで2回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、304 mgの所望の生成物を黄色固体として得た。ESI（MS）m/z = 241.1 [M+H]⁺

【0209】

c) tert-ブチル（S）-4-（2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾイル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

2-クロロ-3-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル）安息香酸（300 mg、1.25 mmol）、tert-ブチル（S）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200 mg、0.925 mmol）およびHATU（527 mg、1.39 mmol）をDMF（5 ml）に溶解した。DIPEA（359 mg、2.77 mmol）を添加し、反応物を室温で2.5時間攪拌した。次いで、反応混合物を

10

20

30

40

50

EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で2回洗浄し、水層をEtOAcで2回逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、シリカゲルと混合し、減圧濃縮した。次いで、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、DCM中0%~10% MeOH）、次いで逆相カラムクロマトグラフィー（HPLC分取方法F）によって精製した。生成物を白色固体として得た（151 mg）。ESI（MS） $m/z = 437.3$ [M-H]⁻

【0210】

中間体6

(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール

10

tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) - カルボキシレート (1当量、2.356 g) を、27 ml のジオキサン中4M HCl、および10 ml のジオキサンと混合し、得られた緑色がかったスラリーを室温で攪拌した。2.5時間後、混合物を4M NaOH水溶液で塩基性化し、EtOAcで2回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を黄白色の泡状物（1.75 g）として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。ESI（MS） $m/z = 287.1$ [M+H]⁺

【0211】

20

a) tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) - カルボキシレート

tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1当量、1.52 g) およびDIPEA (1.3当量、1.6 ml) を25 ml のTHFに溶解した。5 ml のTHF中の2-ブロモ-1- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) エタン-1-オン (1当量、1.77 g) を室温で10分間にわたって滴加した。20時間後、未精製の生成物をフィルタにかけ、次いで、シリカに吸着させ、減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー（70 g、ヘプタン中0%~70%のEtOAcを2回）によって精製した。生成物を黄白色泡状物（2.356 g）として得た。ESI（MS） $m/z = 387.2$ [M+H]⁺

30

【0212】

中間体7

2-フルオロ-5- [rac - (9aS) - 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] ベンゾニトリル

tert-ブチル (9aS) - 3 - (3-シアノ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) - カルボキシレート (0.294 g、813 μmol、純粋でない) を、0.5 mL のジオキサン中4M HClに溶解し、室温で1時間攪拌した。その後、これを減圧濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した。ESI（MS） $m/z = 262.2$ [M+H]⁺

40

【0213】

a) 2-フルオロ-5-ビニルベンゾニトリル

5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (500 mg、2.5 mmol)、トリフルオロ (ビニル) ホウ酸カリウム (402 mg、3 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (102 mg、125 μmol) およびトリエチルアミン (253 mg、2.5 mmol) を12 ml のエタノールに分散させ、アルゴンで脱気し、マイクロ波 (120℃、20分) 中で反応させた。次いで、混合物を減圧濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した後、シリカカラムクロマトグラフィー（50 g、ヘプタン中0%~50%中のEtOAc）によって精製した。生成物を白色固体とし

50

て得た (312 mg)。生成物を $^1\text{H-NMR}$ によって確認した。

【0214】

b) 2-フルオロ-5-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル

2-フルオロ-5-ビニルベンゾニトリル (0.15 g、1.02 mmol) を、激しく攪拌しながら 2 ml の水および 1 ml のジオキサンに分散させた。NBS (218 mg、1.22 mmol) を 2 ml の水および 1 ml のジオキサンに溶解し、混合物に 15 分間にわたって滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を 0°C まで冷却し、4 M NaOH 水溶液 (765 μl 、3.06 mmol) を滴下した。1 時間後、反応混合物を 15 ml の飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ入れ、EtOAc (2 $\times$ 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。対象の分子を黄色の油状物 (153 mg) として得て、次の工程に直接使用した。生成物を $^1\text{H-NMR}$ によって確認した。

10

【0215】

c) tert-ブチル (3R)-4-(2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート
2-フルオロ-5-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル (153 mg、938 μmol) および tert-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (223 mg、1.03 mmol) を MeOH (4 ml) に溶解し、マイクロ波 (60 分、 120°C) 中で反応させた。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、DCM 中 MeOH 0%~10%) によって精製し、264 mg の対象の化合物を黄色の油状物として得た。ESI (MS) $m/z = 380.2$ [$M+H$] $^+$

20

【0216】

d) tert-ブチル (9aR)-3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H)-カルボキシレート
tert-ブチル (3S)-4-(2-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.260 g、685 μmol) および (シアノメチレン)トリブチルホスホラン (331 mg、1.37 mmol) を乾燥トルエン (5 ml) に溶解し、アルゴンで脱気し、次いで、 100°C で 2 時間反応させた。次いで、溶液を減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、DCM 中 MeOH 0%~10%) によって精製した。残留トリブチルホスフィンオキドと共に、所望の生成物を、淡褐色の油状物として得た (301 mg)。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ESI (MS) $m/z = 362.2$ [$M+H$] $^+$

30

【0217】

中間体 8

(3R, 9aS)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール

tert-ブチル (7R, 9aR)-7-ヒドロキシ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (150 mg、0.372 mmol) を、6 ml のジオキサン中 4 M HCl 6 ml および 5 ml のジオキサンと混合し、室温で攪拌した。4 時間後、混合物を減圧濃縮し、4 M NaOH 水溶液で塩基性化し、食塩水で希釈し、過剰の EtOAc、次いで 2-MeTHF で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を、純粋でない橙色の油状物として得た (165 mg)。それを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ESI (MS) $m/z = 304.2$ [$M+H$] $^+$

40

【0218】

a) 2-ブロモ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1

50

ーオン

1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン (224 mg、1.19 mmol)、臭素 (61 μ l、1.19 mmol) および酢酸 (1.2 ml) を圧力管中で混合し、75℃で1時間反応させると、赤色溶液は黄色懸濁液に変化した。これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、ヘプタン中、EtOAc 0%~40%) によって精製した。対象の化合物を白色固体として単離した (240 mg)。ESI (MS) $m/z = 270.0$ [M+H]⁺

【0219】

b) tert-ブチル (7R, 9aR) -7-ヒドロキシ-7- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート

10

tert-ブチル (S) -3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (97 mg、0.45 mmol) および DIPEA (97 μ l、0.55 mmol) を 2 ml の THF に溶解し、0℃に冷却した。1.5 mL の THF 中の 2-ブロモ-1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン (114 mg、0.425 mmol) を 10 分間にわたって滴下した。30 分後、溶液を室温まで加温し、4 時間後、溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。水層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、ヘプタン中、0%~70% の EtOAc) によって精製した。生成物を白色固体 (150 mg) として得た。ESI (MS) $m/z = 404.2$ [M+H]⁺

20

【0220】

中間体 9

(3S, 9aS) -3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール

中間体 8 に従い、合成。ESI (MS) $m/z = 304.2$ [M+H]⁺

a) tert-ブチル (3S, 9aS) -3-ヒドロキシ-3- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -カルボキシレート

2-クロロ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) エタン-1-オン (473 mg、2.12 mmol)、tert-ブチル (S) -3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (503 mg、2.33 mmol) および DIPEA (480 μ l、2.75 mmol) を 10 mL の乾燥 THF に溶解し、50℃で一晩、次いで、60℃で 24 時間攪拌した。その後、これを減圧濃縮し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、再び減圧濃縮した未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、ヘプタン中 0%~80% 中の EtOAc) によって精製した。対象の化合物を灰色がかった白色の固体として得た (437 mg)。ESI (MS) $m/z = 404.2$ [M+H]⁺

30

【0221】

中間体 10

(3R, 9aS) -3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール塩酸塩

40

2-ブロモ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エタン-1-オン (500 mg、2.13 mmol) および tert-ブチル (S) -3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (506 mg、2.34 mmol) から出発し、中間体 8 に従い、合成。中間体 10 を淡青色固体として得た (596 mg、1.94 mmol)。ESI (MS) $m/z = 271.2$ [M+H]⁺

【0222】

中間体 11

(3S, 9aS) -3- [6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] -1,

50

3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

tert-ブチル (9aS) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - カルボキシレート (266 mg、純度約 50%、0.34 mmol) を、1.5 mL のジオキサンおよび 3 mL のジオキサン中 4 M HCl に溶解し、室温で攪拌した。90 分後、赤色混合物を減圧濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (HPLC 分取方法 E) によって精製した。所望のジアステレオマーを白色固体 (50 mg) として得た。ESI (MS) m/z = 289.2 [M+H]⁺

[0223]

a) 3 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリダジン

3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (800 mg、4.38 mmol) から出発し、中間体 7a) に従い、合成。ESI (MS) m/z = 175.0 [M+H]⁺

[0224]

b) 3 - (オキシラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン

3 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリダジン (592 mg、3.4 mmol) を 6 mL のジオキサンおよび 6 mL の水に分散させ、0℃に冷却した。6 mL のジオキサンおよび 12 mL の水に溶解した NBS (726 mg、4.08 mmol) を 15 分間にわたって滴加し、フラスコを室温まで加温し、2 時間後、これを再び 0℃まで冷却し、NaOH (2.55 mL の 4 M 水溶液、10.2 mmol) を滴加し、30 分後、これを室温まで加温した。さらに 30 分後、混合物を、更に NaCl を含有する飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、EtOAc に 3 回抽出した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、ヘプタン中 EtOAc、0% ~ 50%) によって精製し、272 mg の生成物を淡褐色固体として得た。ESI (MS) m/z = 191.0 [M+H]⁺

[0225]

c) tert-ブチル (3S) - 4 - (2-ヒドロキシ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)エチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

中間体 7c) に従って合成。ESI (MS) m/z = 407.2 [M+H]⁺

[0226]

d) tert-ブチル (9aS) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - カルボキシレート

中間体 7d) に従って合成。ESI (MS) m/z = 389.2 [M+H]⁺

[0227]

中間体 12

3 - [(3R, 9aS) - 3 - ヒドロキシ - 4, 6, 7, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2-オキソ-6-(トリフルオロメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - カルボキシレート (527 mg、純度 70%、0.88 mmol) を、1.6 mL のジオキサンおよび 4.4 mL のジオキサン中 4 M HCl と混合し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、4 M NaOH 水溶液で塩基性化し、食塩水で希釈し、過剰の EtOAc に抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。次いで、これを逆相カラムクロマトグラフィー (HPLC 分取方法) によって精製した。生成物を淡黄色固体として得た (22.3 mg)。ESI (MS) m/z = 320.1 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

【0228】

a) *tert*-ブチル (3*R*, 9*aS*) - 3-ヒドロキシ-3- (2-オキソ-6- (トリフルオロメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-*c*] [1, 4] オキサジン-8 (1*H*) -カルボキシレート

3- (2-プロモアセチル) - 6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2 (1*H*) -オン (400mg、1.41mmol) および *tert*-ブチル (S) - 3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (335mg、1.55mmol) から出発し、中間体8b) に従い、合成。ESI (MS) $m/z = 420.3$ [M+H]⁺

【0229】

中間体13

2-クロロ-3- (5-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) 安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、THF (3.2ml) 中の、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (400mg、1.6mmol)、5-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1*H*-ピラゾール (500mg、2.4mmol) および K₃PO₄ (4.81mlの1M水溶液、4.81mmol) をアルゴンで脱気した。XPhos-Pd-G2 (126mg、160μmol) を添加し、混合物を100℃で2時間加熱した後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Hep/EtOAc 35~90%で40分) によって精製し、所望の精製物を橙色のワックス状固体 (122mg、30%) として得た。ESI (MS) $m/z = 251.2$ [M+H]⁺

【0230】

ii) THF (3.5ml) 中のメチル2-クロロ-3- (5-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) ベンゾエート (167mg、666μmol) の溶液に、LiOH (1.33ml、1.33mmol) の1M水溶液を添加し、得られた混合物を22℃で一晩撹拌した。次いで、これを1M HClで酸性化し、水層を2-MeTHFで抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を橙色の粘性の油状物 (142mg、90%) として得た。ESI (MS) $m/z = 237.2$ [M+H]⁺

【0231】

中間体14

2-クロロ-3- (4-メチル-3-ピリジル) 安息香酸

i) マイクロ波バイアルで、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (200mg、802μmol)、(4-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸 (137mg、1mmol) および K₂CO₃ (276mg、2.4mmol) を、ジオキサン (6ml) と混合し、アルゴンで脱気した。(A-^{tr}Phos)₂PdCl₂ (56.8mg、80.2μmol) を添加し、混合物を80℃で15時間加熱した。減圧濃縮した後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Hep/EtOAc 30~90%で30分) によって精製して、所望の生成物を黄色のワックス状固体として得た (105mg、50%) ESI (MS) $m/z = 262.2$ [M+H]⁺

【0232】

ii) THF (2.5ml) 中の、メチル2-クロロ-3- (4-メチルピリジン-3-イル) ベンゾエート (120mg、459μmol) の溶液に、LiOH (923μl、923μmol) の1M水溶液を添加し、得られた混合物を22℃で一晩撹拌した。3mlのトルエンを添加し、混合物を減圧濃縮した。収率は計算せず、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ESI (MS) $m/z = 248.1$ [M+H]⁺

【0233】

中間体15

2-クロロ-3- (3-メチル-4-ピリジル) 安息香酸

中間体14に従って合成。ESI (MS) $m/z = 248.1$ [M+H]⁺

【0234】

中間体 16

2-クロロ-3-(ピリダジン-4-イル)安息香酸

中間体 14 に従って合成。ESI (MS) $m/z = 235.2 [M+H]^+$

【0235】

中間体 17

2-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル 3-ブromo-2-クロロベンゾエート (200 mg、802 μmol)、2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (329 mg、1.6 mmol)、 Cs_2CO_3 (522 mg、1.6 mmol) および塩化銅 (I) (79.4 mg、802 μmol) を DMF (8.02 mL) に溶解し、アルゴンで脱気した。XPhos Pd G2 (44.2 mg、56.1 μmol) を添加し、混合物を 100°C で 16 時間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Hep/EtOAc 30~90% で 30 分) によって精製し、所望の生成物を淡黄色のワックス状固体として得た (35 mg、18%)。ESI (MS) $m/z = 248.2 [M+H]^+$

10

ii) 中間体 13, i) に従って合成 ESI (MS) $m/z = 234.1 [M+H]^+$
【0236】

中間体 18

2-クロロ-3-(ピリダジン-3-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル 2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (215 mg、725 μmol)、3-クロロピリダジン塩酸塩 (230 mg、1.52 mmol) および K_2CO_3 (411 mg、2.97 mmol) をジオキサン (4.5 mL) と混合し、アルゴンで脱気した。(A-taPhos) $_2\text{PdCl}_2$ (51.3 mg、72.5 μmol) を添加し、混合物を 80°C で 80 分間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Hep/EtOAc 30~100% で 30 分) によって精製し、所望の生成物を淡黄色のワックス状固体として得た (24 mg、13%)。ESI (MS) $m/z = 249.1 [M+H]^+$

20

ii) 中間体 13, i) に従って合成 ESI (MS) $m/z = 235.1 [M+H]^+$
【0237】

30

中間体 19

2-クロロ-3-(4-メチルピリダジン-3-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル 2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (219 mg、739 μmol)、3-クロロ-4-メチルピリダジン (95 mg、739 μmol) および K_2CO_3 (204 mg、1.48 mmol) をトルエン (2.1 mL) および水 (0.23 mL) と混合し、アルゴンで脱気した。(A-taPhos) $_2\text{PdCl}_2$ (52.3 mg、73.9 μmol) を添加し、混合物を 120°C で 30 分間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、Hep/EtOAc 30~100% で 35 分) によって精製し、所望の生成物を黄色のワックス状固体として得た (30 mg、16%)。ESI (MS) $m/z = 263.2 [M+H]^+$

40

ii) 中間体 13, i) に従って合成 ESI (MS) $m/z = 249.1 [M+H]^+$
【0238】

中間体 20

2-クロロ-3-(5-メチルピリミジン-4-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアルに、メチル 2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (200 mg、674 μmol)、4-クロロ-5-メチルピリミジン (104 mg、809 μmol) および K_2CO_3 (186 mg、1.35 mmol)、トルエン (2.25 mL) を装入し、アルゴンで脱気した。(A-taPhos) $_2\text{PdCl}_2$ (47.8 mg、67.4 μmol) を添

50

加し、混合物を120℃で30分間加熱した。この混合物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM、0～10% MeOH) によって精製したが、完全に純粋な生成物は得られなかった。Hep/EtOAc 0～60%の勾配で再精製し、所望の生成物を黄色の油状物として得た (130mg、73%)。ESI (MS) m/z = 263.2 [M+H]⁺

【0239】

i i) 中間体13に従って合成。ESI (MS) m/z = 249.1 [M+H]⁺

【0240】

中間体21

2-クロロ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (300mg、1.01mmol)、4-ヨード-1H-イミダゾール (196mg、1.01mmol) およびK₂CO₃ (2.53ml、3.03mmol) をジオキサン (7.5ml) および水 (2.5ml) と混合し、アルゴンで脱気した。(APhos)₂PdCl₂ (71.6mg、101μmol) を添加し、混合物を115℃で30分間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 0～10%で35分)、次いで逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を白色固体として得た (60.1mg、25%)。ESI (MS) m/z = 237.2 [M+H]⁺

i i) 中間体13に従って合成。ESI (MS) m/z = 223.1 [M+H]⁺

【0241】

中間体22

2-クロロ-3-(3-メチルピリジン-2-イル)安息香酸

i) 中間体19, i) に従って合成。ESI (MS) m/z = 262.2 [M+H]⁺

i i) 中間体13, i i) に従って合成。ESI (MS) m/z = 248.2 [M+H]⁺

【0242】

中間体23

2-クロロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル3-ブromo-2-クロロベンゾエート (300mg、1.2mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (350mg、1.8mmol) およびK₂CO₃ (3.01ml、3.61mmol) をジオキサン (9ml) および水 (3ml) と混合し、アルゴンで脱気した。(APhos)₂PdCl₂ (85.1mg、120μmol) を添加し、混合物を115℃で30分間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 0～8%で35分)、次いで逆相カラムクロマトグラフィーによって精製、所望の生成物を白色固体として得た (34mg、12%)。ESI (MS) m/z = 237.2 [M+H]⁺

i i) 中間体13, i i) に従って合成。ESI (MS) m/z = 223.1 [M+H]⁺

【0243】

中間体24

2-クロロ-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル2-クロロ-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート (中間体13 iに記載)、70mg、279μmol) およびCs₂CO₃ (136mg、419μmol) をDMF (2ml) に溶解し、ヨウ化メチル (198mg、1.4mmol) で処理し、次いで、100℃で15分間反応させた。その後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep/EtOAc 0～100%) によって精製し、

10

20

30

40

50

所望の生成物を黄色の油状物として得た (23 mg、31%)。ESI (MS) $m/z = 265.2$ [M+H]⁺

i i) 中間体 13, i i) に従って合成。ESI (MS) $m/z = 251.2$ [M+H]⁺

【0244】

中間体 25

2-クロロ-3-(3-メチルイソオキサゾール-4-イル)安息香酸

i) マイクロ波バイアル中、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (200 mg、802 μmol)、3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール (251 mg、1.2 mmol) および K₃PO₄ (1.6 mlの1 M水溶液、1.6 mmol) を THF (1.6 ml) と混合し、アルゴンで脱気した。XPhos-Pd-G2 (44.2 mg、56.1 μmol) を添加し、混合物を 60 °C で 1 時間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Hep/EtOAc 0~40% で 35 分) によって精製し、所望の生成物を黄色の油状物として得た (171 mg、85%)。ESI (MS) $m/z = 252.1$ [M+H]⁺

i i) 中間体 13, i i) に従って合成。ESI (MS) $m/z = 238.1$ [M+H]⁺

【0245】

中間体 26

2-クロロ-3-(2-オキサー6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)安息香酸

i) 圧力バイアル中、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (250 mg、1 mmol)、2-オキサー6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (199 mg、2 mmol)、K₃PO₄ (425 mg、2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (91.8 mg、100 μmol) および DavePhos (59.2 mg、150 μmol) をトルエン (4 ml) と混合し、次いでアルゴンで脱気した。次いで、これを 100 °C で 16 時間反応させた後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, Hep/EtOAc 0~45%) によって精製し、所望の生成物を暗赤色の油状物として得た (210 mg、78%)。ESI (MS) $m/z = 268.3$ [M+H]⁺

【0246】

i i) THF (5 ml) 中のメチル2-クロロ-3-(2-オキサー6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)ベンゾエート (210 mg、784 μmol) の溶液に、LiOH (1.57 ml、1.57 mmol) の1 M水溶液を添加し、得られた混合物を 22 °C で一晩、次いで 50 °C で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性化し、水層を 2-MeTHF で抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を淡黄色固体として得た、233 mg (94%、純度 80%)。次の工程で直接使用した。ESI (MS) $m/z = 254.2$ [M+H]⁺

【0247】

中間体 27

2-クロロ-3-モルホリノ安息香酸

i) 中間体 26, i) に従って合成。ESI (MS) $m/z = 256.2$ [M+H]⁺

i i) 中間体 26, i i) に従って合成。ESI (MS) $m/z = 242.2$ [M+H]⁺

【0248】

中間体 28

2-クロロ-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)安息香酸

中間体 13, i i) に従ってエステル開裂を行った。ESI (MS) $m/z = 224.1$ [M+H]⁺

【0249】

10

20

30

40

50

a) メチル 2-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾエート

メチル 3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (800 mg、3.21 mmol)、PdCl₂(DPPF) (262 mg、321 μmol) およびヨウ化銅 (I) (30.5 mg、160 μmol) を乾燥 DMF (2 mL) に溶解し、その上にジエチルアミン (11.7 g、160 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、エチニルトリメチルシラン (472 mg、4.81 mmol) を添加した後、マイクロ波照射下 120 °C で 30 分間反応させた。次いで、これを減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep/EtOAc 0~20%) によって精製し、所望の生成物を黄色の液体として得た (580 mg、68%)。生成物を ¹H-NMR によって確認した。

[0250]

b) メチル 2-クロロ-3-エチニルベンゾエート

メチル 2-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾエート (270 mg、1.01 mmol) を THF (4 mL) および MeOH (4 mL) に溶解し、その上に炭酸カリウム (559 mg、4.05 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、残留炭酸カリウムを濾過によって除去し、溶媒を減圧下で除去した。淡赤色固体の未精製の生成物 (200 mg、100%) をさらに精製することなく次の工程に使用した。ESI (MS) m/z = 195.0 [M+H]⁺

[0251]

c) メチル 2-クロロ-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゾエート

マイクロ波バイアル中、ヨウ化銅 (I) (9.79 mg、51.4 μmol)、メチル 2-クロロ-3-エチニルベンゾエート (200 mg、1.03 mmol) およびアジドトリメチルシラン (317 mg、2.57 mmol) を DMF (3.6 mL) および MeOH (0.6 mL) に懸濁した。混合物をアルゴンで脱気し、次いで、100 °C で 7 時間攪拌した後、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep/EtOAc 10~70%) によって精製し、所望の生成物を淡黄色固体として得た (185 mg、76%) ESI (MS) m/z = 238.2 [M+H]⁺

[0252]

中間体 29

2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

i) 中間体 21, i) に従って合成。ESI (MS) m/z = 255.2 [M+H]⁺

ii) 中間体 13, ii) に従って合成。ESI (MS) m/z = 241.1 [M+H]⁺

[0253]

中間体 30

2-クロロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

i) マイクロ波バイアル中、THF (1.2 mL) 中のメチル 3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (150 mg、601 μmol)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸 (119 mg、782 μmol) および K₃PO₄ (255 mg、1.2 mmol) をアルゴンで脱気した。XPhos-Pd-G2 (23.7 mg、30.1 μmol) を添加し、混合物を 60 °C で 35 分間反応させた後、水で希釈し、EtOAc に抽出し、乾燥させ、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、Hep/EtOAc 0~30%) によって精製し、所望の生成物を褐色の油状物として得た (131 mg、79%)。ESI (MS) m/z = 277.1 [M+H]⁺

[0254]

ii) 中間体 13, ii) に従って合成。ESI (MS) m/z = 263.1 [M+H]⁺

[0255]

中間体 31

2-クロロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)安息香酸リチウム

i) 密閉管中、メチル 3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (CAS RN 871224-19-0、0.1 g、0.401 mmol)、炭酸セシウム (0.261 g、0.802 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.037 g、0.040 mmol) およびキサントホス (23.2 mg、40.1 μmol) をジオキサン (1 mL) 中で混合した。混合物をアルゴンで脱気し、次いで、アゼチジン-3-オール (CAS RN 45347-82-8、0.059 g、0.802 mmol) を添加し、反応混合物を 100°C で 16 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、水および食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の EtOAc、0%~50%) によって精製し、メチル 2-クロロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ベンゾエート (0.034 g、35%) を橙色の粘性油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 242.1$ [M+H]⁺。

10

【0256】

ii) THF (0.35 mL) 中の、メチル 2-クロロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ベンゾエート (0.035 g、0.145 mmol) の溶液に、1 M LiOH 水溶液 (0.29 mL、290 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル中で粉碎し、フィルタにかけ、高真空上でさらに乾燥させ、未精製の標記化合物 (0.032 g、82%) をリチウム塩として淡褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 228.1$ [M+H]⁺。

20

【0257】

中間体 32

2-クロロ-3-(オキサゾール-5-イル) 安息香酸

i) メチル 3-ブロモ-2-クロロベンゾエート (300 mg、1.2 mmol)、オキサゾール (166 mg、2.4)、酢酸パラジウム (13.5 mg、0.06 mmol)、炭酸カリウム (500 mg、3.61 mmol)、ピバル酸 (49 mg、0.48 mmol) およびジ-tert-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) ホスファン (58 mg、0.12 mmol) を 6.6 mL の DMA に分散させ、アルゴンで脱気し、110°C で 15 時間反応させた。反応完了後、混合物を水で希釈し、EtOAc に 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン 0%~50%) によって精製した。生成物を淡黄色固体として得た (89 mg、純度約 75%、収率 23%)。MS (ESI): $m/z = 238.1$ [M+H]⁺。

30

【0258】

ii) 中間体 14, i) に従って合成。ESI (MS) (m/z) = 224.0 [M+H]⁺]

【0259】

中間体 33

2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸

i) 中間体 21, i) に従い、4-ブロモ-3-フルオロ-1H-ピラゾールおよびメチル 2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエートから出発して、49% のメチル 2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾエートを黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 239.1$ [M+H]⁺。

40

【0260】

ii) 中間体 14, i) に従って合成。MS (ESI): $m/z = 225.1$ [M+H]⁺]

【0261】

中間体 34

2-クロロ-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸

50

i) i) 中間体 21 i) に従い、4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルおよびメチル2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートから出発して、メチル2-クロロ-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエートを赤色固体として得た。 $m/z = 260.1 [M-H]^-$

【0262】

ii) 中間体 14, ii) に従って合成。 $m/z = 246.1 [M-H]^-$

【0263】

中間体 35 A / 35 B

[(3R, 9aS) - 3 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノンおよび [(3S, 9aS) - 3 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

【0264】

((3S) - 4 - (2 - (2 - (ベンジルオキシ) - 5-クロロピリジン-3-イル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (197 mg、361 μmol) および 2 - (トリブチル-15-ホスファニリデン) アセトニトリル (174 mg、721 μmol) を 2.5 mL の乾燥トルエンに溶解し、脱気し、110°C に加熱した。5 時間後、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中の EA) によって精製した。両方のジアステレオマーを分離し得た。

【0265】

中間体 35 A (最初に溶出するジアステレオマー) を褐色の油状物として得た (44.7 mg、23.5%)。ESI (MS) $m/z = 528.2 [M+H]^+$

【0266】

中間体 35 B (2 番目に溶出するジアステレオマー) を褐色の油状物として得た (31.6 mg、16.6%)。ESI (MS) $m/z = 528.2 [M+H]^+$

a) 2 - (ベンジルオキシ) - 3-ブロモ-5-クロロピリジン

3-ブロモ-5-クロロピリジン-2 (1H) -オン (600 mg、2.88 mmol)、炭酸銀 (1.06 g、3.84 mmol) および臭化ベンジル (591 mg、3.45 mmol) を、アルミニウムで包んだ丸底フラスコ中に暗所で秤量し、5 mL のトルエンと混合し、50°C で反応させた。28 時間後、混合物を室温まで冷却し、フィルタにかけ、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、次いで水で 2 回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0% ~ 50%) によって精製し、対象の化合物を白色固体として単離した (895 mg、95%)。MS (ESI) : $m/z = 300.0 [M+H]^+$ 。

【0267】

b) 2 - (ベンジルオキシ) - 5-クロロ-3-ビニルピリジン

2 - (ベンジルオキシ) - 3-ブロモ-5-クロロピリジン (595 mg、1.99 mmol)、トリフルオロ (ビニル) ホウ酸カリウム (320 mg、2.39 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (82 mg、0.1 mmol) およびトリエチルアミン (202 mg、1.99 mmol) を 15 mL の EtOH に分散させ、アルゴンで脱気した。これをマイクロ波 (120°C、20 分) 中で反応させて、次いで、減圧濃縮し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、シリカに吸着させ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0% ~ 10%) によって精製した。生成物を無色の油状物として単離し、放置すると白色固体に変化した (443 mg、91%)。MS (ESI) : $m/z = 246.1 [M+H]^+$ 。

【0268】

c) 2-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-3-(オキシラン-2-イル)ピリジン
i) 中間体7、工程b)に従って合成。MS (ESI): $m/z = 262.1$ [M+H]⁺.

【0269】

d) ((3S)-4-(2-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

2-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-3-(オキシラン-2-イル)ピリジン (365 mg、1.39 mmol) および (S)-((2-クロロ-3-メトキシフェニル)(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン (中間体1S、437 mg、1.53 mmol) を2.5 mLのTHFおよび2.5 mLのEtOHに溶解し、マイクロ波 (120°C、70分) 中で反応させて、次いで再び反応させた (130°C、30分)。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (DCM中MeOH 0%~10%) によって精製した。((3S)-4-(2-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノンを黄色の油状物として単離した (197 mg、26%)。ESI (MS) $m/z = 546.2$ [M+H]⁺

【0270】

中間体36

2-(3-ビシクロ[4.2.0]オクター-1(6), 2, 4-トリエニル)オキシラン
3-ビニルビシクロ[4.2.0]オクター-1, 3, 5-トリエン (170 mg、1.31 mmol) を2.4 mLのDCMに溶解した。メチルトリオキソレニウム (3.2 mg、0.013 mmol) および1H-ピラゾール (10.7 mg、0.157 mmol) を添加した。紫色の溶液を0°Cに冷却し、過酸化水素 (225 μ Lの35%水溶液、2.61 mmol) を添加すると、溶液は黄色に変化した。これを60分間激しく攪拌した。少量の二酸化マンガンの粒子を添加し、気泡が観察されなくなった後、反応混合物を飽和重炭酸塩水溶液で希釈し、DCMに2回抽出した。次いで、これをNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン0%~10%) によって精製した。生成物を無色の油状物として得た (132 mg、69%)。構造を¹H-NMRによって確認した。

【0271】

中間体37

【0272】

4, 5-ジクロロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン

中間体7、工程b)に従い、4, 5-ジクロロ-2-ビニルピリジンから出発した。ESI (MS): $m/z = 190.0$ [M+H]⁺

a) 4, 5-ジクロロ-2-ビニルピリジン

2-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン (500 mg、2.2 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (1.2当量、354 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (0.05当量、90 mg) およびTEA (307 μ L、2.2 mmol) を、大型マイクロベープバイアル内の12 mLのエタノール中に分散させた。混合物をアルゴンで脱気し、マイクロ波中で加熱した (120°C、20分)。次いで、これを減圧濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中、EtOAc 0%~50%) によって精製した。生成物を淡黄色の油状物として得た (278 mg、73%)。構造を¹H-NMRによって確認した。

【0273】

中間体38

(9aS) - 3 - (5-ブロモピリジン-2-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン塩酸塩

中間体7に従い、tert-ブチル(9aS) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレートのBoc脱保護を実施した。ESI(MS): $m/z = 300.0$ [M+H]⁺.

a) tert-ブチル(3S) - 4 - (2 - (5-ブロモピリジン-2-イル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート

5-ブromo-2- (オキシラン-2-イル) ピリジン (44mg、0.22mmol) およびtert-ブチル(S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (52mg、0.242mmol) を1.5mlのMeOHに溶解し、マイクロ波中で反応させた(60分、120℃)。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM 0%~10%)によって精製した。生成物をわずかに黄色の油状物として単離した(60mg、66%)。ESI(MS): $m/z = 418.2$ [M+H]⁺

[0274]

b) tert-ブチル(9aS) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート

tert-ブチル(3S) - 4 - (2 - (5-ブロモピリジン-2-イル) - 2-ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (60mg、0.144mmol) および(シアノメチレン) トリブチルホスホラン (69mg、0.288mmol) を1mlの乾燥トルエンに溶解し、溶液をアルゴンで脱気し、次いで、100℃に加熱した。2時間後、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM 0%~10%)によって精製した。生成物を褐色の油状物(39mg、純度約30%、収率20%)として得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS(ESI): $m/z = 398.2$ [M+H]⁺

[0275]

中間体39

[0276]

5-クロロ-4-メチル-2- (オキシラン-2-イル) ピリジン

中間体7、工程bに従い、5-クロロ-4-メチル-2-ビニル-ピリジンから出発する。MS(ESI): $m/z = 170.0$ [M+H]⁺

a) 5-クロロ-4-メチル-2-ビニルピリジン

中間体7、工程aに従い、2, 5-ジクロロ-4-メチルピリジンから出発する。MS(ESI): $m/z = 154.0$ [M+H]⁺.

[0277]

中間体40

5-クロロ-2- (オキシラン-2-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン

中間体7、工程bに従い、5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) - 2-ビニルピリジンから出発する。構造を¹H-NMRによって確認した。

a) 5-クロロ-4- (トリフルオロメチル) - 2-ビニルピリジン

中間体7、工程aに従い、2, 5-ジクロロ-4- (トリフルオロメチル) ピリジンから出発する。構造を¹H-NMRによって確認した。

[0278]

中間体41

2- (オキシラン-2-イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン

中間体7、工程bに従い、4-トリフルオロメトキシ-2-ビニルピリジンから出発する。MS(ESI): $m/z = 206.0$ [M+H]⁺

a) 4-トリフルオロメトキシ-2-ビニルピリジン

中間体 7、工程 a に従い、2-クロロ-4-(リフルオロメトキシ)ピリジンから出発する。MS (ESI) : $m/z = 190.0$ [M+H]⁺.

【0279】

中間体 42

5-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン
中間体 7、工程 b に従い、5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニルピリジンから出発する。構造を ¹H-NMR によって確認した。

a) 5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニルピリジン

中間体 7、工程 a に従い、2-クロロ-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジンから出発する。構造を ¹H-NMR によって確認した。

【0280】

中間体 43

【0281】

5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン

中間体 7、工程 b に従い、5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-ビニルピリジンから出発する。MS (ESI) : $m/z = 206.0$ [M+H]⁺

a) 5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-ビニルピリジン

中間体 7、工程 a に従い、2,5-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジンから出発する。シリカカラムクロマトグラフィー後、化合物の揮発性が疑われたため、溶媒は完全には除去されなかった。MS (ESI) : $m/z = 189.9$ [M+H]⁺

【0282】

中間体 44

【0283】

4-ブromo-5-クロロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン

中間体 7、工程 b に従い、4-ブromo-5-クロロ-2-ビニルピリジンから出発する。MS (ESI) : $m/z = 236.0$ [M+H]⁺

a) 4-ブromo-5-クロロ-2-ビニルピリジン

中間体 7、工程 a に従い、2,4-ジブromo-5-クロロピリジンから出発する。シリカカラムクロマトグラフィー後、化合物の揮発性が疑われたため、溶媒は完全には除去されなかった。MS (ESI) : $m/z = 219.9$ [M+H]⁺

【0284】

中間体 45

2-フルオロ-3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

中間体 13、工程 i i) に従い、メチル 2-フルオロ-3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエートから出発する。MS (ESI) : $m/z = 275.1$ [M+H]⁺.

【0285】

a) メチル 2-フルオロ-3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート

メチル 2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (CAS 1638847-77-4、292 mg、純度 75%、0.7 mmol)、4-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (168 mg、0.78 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (55 mg、0.078 mmol) および K₂CO₃ (324 mg、2.35 mmol) を、4.5 ml のジオキサンおよび 1.5 ml の水と混合し、アルゴンで脱気し、マイクロ波中で反応させた (115°C、30 分)。これを水で希釈し、EtOAc に 2 回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、シリカに吸着させ、減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、EtOAc/ヘプタン 0%~40%) によって精製した。所望の生成物を黄色の油状

10

20

30

40

50

物として単離した (123 mg、55%)。MS (ESI) : $m/z = 289.1$ [M+H]⁺。

【0286】

中間体46

3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

中間体13、工程ii)に従い、エチル3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエートから出発する。MS (ESI) : $m/z = 257.1$ [M+H]⁺

【0287】

a) エチル3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート

10

中間体45、工程b)に従い、エチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートから出発する。MS (ESI) : $m/z = 285.1$ [M+H]⁺

【0288】

中間体47

2-クロロ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)安息香酸リチウム

中間体13、工程ii)に従い、メチル2-クロロ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンゾエートから出発する。対象の化合物を有機溶媒中に抽出せず、反応混合物を凍結乾燥し、さらに精製することなく次の工程でを使用した。MS (ESI) : $m/z = 250.1$ [M+H]⁺

20

a) メチル2-クロロ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンゾエート

中間体21、工程i)に従い、4-ブロモピリジン-2(1H)-オンから出発して合成するMS (ESI) : $m/z = 264.1$ [M+H]⁺

【0289】

中間体48

2-クロロ-3-(6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)安息香酸

メチル2-クロロ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンゾエート (120 mg、0.455 mmol) および LiOH-水和物 (57 mg、1.37 mmol) を、1.4 ml の水、0.5 ml の MeOH および 3.9 ml の THF ml に分散させ、22°C で攪拌した。19時間後、これを 1M HCl 水溶液で酸性化し、食塩水で希釈した。これを減圧濃縮し、EtOH に懸濁し、数分間激しく攪拌し、フィルタにかけた。工程を2回繰り返し、フィルタにかけた溶液を合わせ、減圧濃縮した。対象の化合物は、残留 NaCl および LiCl と共に白色固体として得られた。

30

a) メチル2-クロロ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンゾエート

中間体21、工程i)に従い、5-ブロモピリジン-2(1H)-オンから出発する。MS (ESI) : $m/z = 264.1$ [M+H]⁺

40

【0290】

中間体49

5-クロロ-3-((3R,9aS)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)ピリジン-2-オール2,2,2-トリフルオロアセテート

tert-ブチル(3R,9aS)-3-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート (29.2 mg、63.5 μmol) を 1.5 mL の DCM に溶解した。TFA (50 μL) を添加し、黄色の溶液を室温で攪拌した。4時間後、TFA の別の部分 (1 mL) をゆっくり添加した。3時間後、混合物を減圧濃縮し、トルエンに再溶解し、再び減圧濃縮して褐色の固体を得た。未精製の生成物を更に精製することなく、

50

次の工程で使用した。MS (ESI) : $m/z = 270.2$ [M+H]⁺.

【0291】

a) tert-ブチル(3S)-4-(2-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

中間体35A/35B、工程dに従い、2-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-3-(オキシラン-2-イル)ピリジン(合成については中間体35A/35Bを参照のこと、208mg、795 μ mol)およびtert-ブチル(S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(189mg、874 μ mol)から出発して合成する。黄色の油状物として生成物を得た。181mg(47.6%)。MS (ESI) : $m/z = 478.3$ [M+H]⁺

10

【0292】

b) tert-ブチル(3R, 9aS)-3-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート

【0293】

tert-ブチル(3S)-4-(2-(2-(ベンジルオキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(132mg、276 μ mol)を1.7mLの乾燥トルエンに溶解した。0.3mLの乾燥トルエン中の2-(トリブチル-15-ホスファニリデン)アセトニトリル(133mg、552 μ mol)を添加し、混合物を100℃まで加熱した。5時間後、0.2mLの乾燥トルエン中の別の2-(トリブチル-15-ホスファニリデン)アセトニトリル(100mg、414 μ mol)を添加した。溶液を110℃まで加温した。5時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘプタン中EA 0%~90%)によって精製した。最初に溶出したジアステレオマーを次の工程に進めた。生成物を黄色の油状物として得た。29.2mg(23%)。MS (ESI) : $m/z = 460.3$ [M+H]⁺

20

【0294】

中間体50

(3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロフェニル)((3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル)メタノン

30

(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン(中間体2、1当量、74.6mg)、3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ安息香酸(1.35当量、105mg)およびHATU(1.35当量、141mg)を2mLの乾燥DMFと混合し、0℃に冷却した。DIPEA(3当量、144 μ L)を添加すると、黄色溶液が生成した。10分後、これを室温まで加温した。3時間後、これをEtOAcで希釈し、冷水で、次いで飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、最後に食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(10g、ヘプタン中30%~80%中のEtOAc)によって精製した。生成物を白色固体として得た(102mg、純度約80%、収率約59%)。

40

【0295】

また、廃棄物から回収された画分も得られた：19mg、純度約80%、収率約11%

【0296】

中間体51a

(3R, 9aS)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-オール

中間体52、工程bに従い、(3R, 9aS)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1

50

， 4] オキサジン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルから出発する。MS (ESI) : $m/z = 303.2$ [M+H]⁺。

【0297】

a) *tert*-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート

【0298】

中間体 52、工程 a に従い、2-ブロモ-1-(3, 4-ジクロロフェニル) エタン-1-オンおよび *tert*-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレートから出発して合成する。MS (ESI) : $m/z = 403.3$ [M+H]⁺。

【0299】

中間体 51b

(3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 9a-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

中間体 53 に従い、*tert*-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート (工程 a の生成物、中間体 51a) から出発して合成する。MS (ESI) : $m/z = 287.2$ [M+H]⁺。

【0300】

中間体 52

(2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) ((3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン

ビス (ピナコラト) ジボロン (327 mg、1.29 mmol)、[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (3-ブロモ-2-クロロフェニル) メタノン (0.500 g、992 μmol) および酢酸カリウム (292 mg、2.98 mmol) をジオキサン (4 mL) に分散させ、脱気した。次いで、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド錯体 (121 mg、149 μmol) を添加した。これをマイクロ波中で反応させた (30 分、100 °C)。次いで、これを EtOAc および水で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をシリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Hept 0%~80%) によって精製した。生成物を褐色の油状物として得 (234 mg、純度約 72%、収率 42%)、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) : $m/z = 551.3$ [M-H]⁻。

【0301】

a) *tert*-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート

tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1 当量、1.52 g) およびヒューニツヒ塩基 (1.3 当量、1.6 mL) を 25 mL の THF に溶解した。5 mL の THF 中の 2-ブロモ-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) エタン-1-オン (1 当量、1.77 g) を 0 °C で 10 分間にわたって滴加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、未精製の生成物をフィルタにかけ、黄色の母液溶液を減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Hept 0%~70%) によって精製した。生成物を淡黄色の泡状物として単離した (2.3 g、85%)。ESI (MS) : $m/z = 387.1$ [M+H]⁺

【0302】

b) (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール

tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート (2.3 g, 5.95 mmol) を、ジオキサン中の 4M HCl (29.7 ml, 119 mmol) およびジオキサン (10 ml) と混合し、室温で 2.5 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、4M NaOH で塩基性化し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を淡黄色の泡状物として得 (1.7 g、純度約 80%、収率 99%)、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) : $m/z = 287.1 [M+H]^+$

10

【0303】

c) [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (3-ブromo-2-クロロフェニル) メタノン

(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 4, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール (1 g, 3.49 mmol)、3-ブromo-2-クロロ安息香酸 (985 mg, 4.19 mmol) および HATU (1.59 g, 4.19 mmol) を DMF (20 ml) と混合した。ヒューニツヒ塩基 (1.35 g, 1.83 ml, 10.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、これを水および EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をシリカカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Hept 0%~100%) によって精製した。生成物を黄色の油状物として得た (1.48 g, 84%)。ESI (MS) : $m/z = 505.1 [M+H]^+$

20

【0304】

中間体 53

(3R, 9aS) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

30

tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート (0.959 g, 2.14 mmol) をトリエチルシラン (747 mg, 1.03 ml, 6.43 mmol) および DCM (11 ml) と混合した。トリフルオロ酢酸 (7.33 g, 4.92 ml, 64.3 mmol) を添加し、溶液を 45°C 2 時間 2 時間加熱した。未精製の黄色の溶液を減圧濃縮し、水/1M HCl と混合し、ジエチルエーテルで洗浄した。有機層を 0.5M HCl で 2 回逆抽出した。次いで、合わせた水層を、NaCl を追加した 4M NaOH で塩基性化し、EtOAc に 2 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、黄色の油状物 (0.643 g, 91%) が得られた。NMR によって推定されるジアステレオマー比 eq/ax は約 8:1 である。ESI (MS) : $m/z = 333.2 [M+H]^+$

40

【0305】

a) tert-ブチル (3R, 9aS) - 3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシレート

【0306】

中間体 52、工程 a に従い、2-ブromo-1- (4-ブromo-3-クロロフェニル) エタン-1-オンおよび tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン-

50

1-カルボキシレートから出発して合成する。MS (ESI) : $m/z = 449.2$ [M + H]⁺

【0307】

中間体54

2-クロロ-3-(3-オキソピペラジン-1-イル)安息香酸

THF (2 ml) 中のメチル2-クロロ-3-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾエート (0.175 g, 651 μmol) の溶液に、H₂O中の1M LiOH (1.95 ml, 1.95 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1M HClに注ぎ、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。生成物を淡黄色の油状物として得 (100 mg, 純度約72%, 収率60%)、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) : $m/z = 255.05$ [M + H]⁺

【0308】

a) メチル2-クロロ-3-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾエート

ジオキサン (15 ml) 中の、メチル3-ブromo-2-クロロベンゾエート (0.600 g, 2.4 mmol)、ピペラジン-2-オン (265 mg, 2.65 mmol)、炭酸セシウム (1.57 g, 4.81 mmol) の溶液をアルゴンで脱気した。Pd(OAc)₂ (54 mg, 240 μmol) およびキサントホス (139 mg, 240 μmol) を添加し、反応物をもう一度脱気し、反応物を90℃で一晩攪拌した。反応物をデカライトによりフィルタにかけ、減圧濃縮した。次いで、黄色の油状物をEtOAcに溶解し、水で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をSi-アミンカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM 0%~10%) によって精製した。生成物を黄色の油状物として単離した (175 mg, 27%)。ESI (MS) : $m/z = 269$, 2 [M + H]⁺

【0309】

中間体55

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)安息香酸

中間体54に従い、メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)ベンゾエートから出発してけん化する。MS (ESI) : $m/z = 245.1$ [M - H]⁻

【0310】

a) メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

中間体52に従い、メチル3-ブromo-2-クロロベンゾエートから出発してボリル化する。MS (ESI) : $m/z = 297.2$ [M + H]⁺

【0311】

b) メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)ベンゾエート

メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (0.203 g, 685 μmol)、4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニトリル (129 mg, 753 μmol)、炭酸カリウム (284 mg, 2.05 mmol) をジオキサン (5 ml) および水 (850 μl) と混合した。反応混合物を脱気し、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (48.5 mg, 68.5 μmol) を添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱し、次いで、飽和NaHCO₃溶液/EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をシリカカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM 0%~10%) によって精製した。所望の生成物を黄色の油状物として得た (177 mg, 99%)。ESI (MS) : $m/z = 259.1$ [M - H]⁻

【0312】

中間体56

2-クロロ-3-(2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸

中間体54に従い、メチル2-クロロ-3-(2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾエートから出発してけん化する。MS (ESI): $m/z = 248.1$ [M+H]⁺

【0313】

a) メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

中間体52に従い、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエートから出発してポリル化する。MS (ESI): $m/z = 297.2$ [M+H]⁺

【0314】

b) メチル2-クロロ-3-(2-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾエート

中間体55、工程bに従い、メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-カルボニトリルから出発してクロスカップリングさせる。MS (ESI): $m/z = 262.1$ [M+H]⁺

【0315】

中間体57

2-クロロ-3-(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸

5-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン(1当量、138mg)を3mLの乾燥THFに0℃で溶解し、その上にイソプロピルマグネシウムクロリドLiCl錯体(1.1当量、425μLのTHF中1.3M溶液)を滴下し、それにより、溶液は橙色になり、次いで暗赤色になった。添加後、混合物を室温まで加温した。金属交換反応をLCMSによってモニタリングした。20分後、約30%の金属交換反応が観察され、これは40分後に変化しなかったため、さらに400μLのイソプロピルマグネシウムクロリドLiCl錯体を添加し、それによって沈殿が形成された。20分後、LCMSにより、金属交換反応が完了したことが確認された。懸濁液を通して、ガス状CO₂をバルーンを介してバブリングし、5分後に、5mLの追加の乾燥THFをフラスコに添加して、良好なバブリングおよび攪拌を確実にした。これを1N NaOHで希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水溶液相を1M HClで酸性化し、少量のNaClを添加し、次いで、EtOAcに2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した生成物を灰色がかった白色の固体として得た(68mg)。MS (ESI): $m/z = 241.1$ [M+H]⁺

【0316】

a) 3-ブロモ-2-クロロベンゾヒドラジド

メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート(1当量、500mg)およびヒドラジン水和物(5当量、490μL)を15mLのEtOHに溶解し、80℃で2.5日間加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(50g、n-ヘプタン中のEtOAc 40%~100%)によって精製した。生成物を白色の固体として単離した(315mg、63%)。MS (ESI): $m/z = 251.0$ [M+H]⁺

【0317】

5-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-3H-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン

3-ブロモ-2-クロロベンゾヒドラジド(1当量、271mg)およびTEA(1.4当量、212μL)を4mLの乾燥THF中に0℃で分散させ、次いで、2mLの乾燥THF中のカルボニルジイミダゾール(1.1当量、194mg)を滴下し、混合物をゆっくりと室温まで加温し、それによって透明な黄色の溶液が形成された。反応が完全に完了していなかったとしても、これをEtOAcで希釈し、1M HCl、飽和重炭酸塩、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、光沢

10

20

30

40

50

のある結晶性の白色固体を得た (236 mg、79%)。MS (ESI) : $m/z = 274.9$ [M-H]⁻

【0318】

中間体 58

2-クロロ-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-イル)安息香酸 5-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-3H-オキサゾール-2-オン (1当量、71 mg) を、超音波処理を用いて 1.2 mL の乾燥 THF に溶解し、0℃に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド LiCl 錯体 (1.3 当量、233 μL の THF 中 1.3 M 溶液) をゆっくり添加し、それによって混合物の色が濃くなった。15 分後、これをゆっくり室温に加温した。橙赤色混合物が形成された。添加の 30 分後、8%の金属交換反応が観察され、さらに 120 μL のイソプロピルマグネシウムクロリド LiCl 錯体を 0℃で添加し、次いで混合物を室温まで加温した。30 分後、約 50%の金属交換反応が観察された。金属交換反応が完了していなかったにもかかわらず、ガス状 CO₂ (1 バルーン) が約 10℃で泡立った。さらに 2 mL の乾燥 THF を添加し、別のバルーン CO₂ を超音波処理器内で室温でバブリングした。黄色がかった懸濁液が形成され、これを約 0.5 M の NaOH で希釈し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。水層を 1 M HCl で酸性化し、NaCl で処理し、次いで、EtOAc に 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。純粋でない生成物を橙色の固体として得た (61 mg)。MS (ESI) : $m/z = 238.1$ [M-H]⁻

【0319】

a) 2-ブロモ-1-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)エタノン

1-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)エタン-1-オン (1 当量、340 mg)、NBS (1.05 当量、272 mg) および pTsOH-水和物 (0.11 当量、30 mg) を 12 mL の乾燥 DCM と混合し、マイクロ波中で反応させ (90℃9、80 分)、次いで再び (90℃、40 分) 反応させた。混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸塩溶液、水、次いで食塩水で洗浄した。合わせた水層を DCM に逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、未精製の黄色の油状物を得た (460 mg)。これをシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、ヘプタン中 0~30% EtOAc) によって精製した。対象の化合物を黄色の油状物として得た (429 mg、純度約 80%、収率 75%)。¹H-NMR によって確認した。

【0320】

b) 3-(2-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-オキソエチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)エタノン (1 当量、226 mg)、チアゾリジン-2,4-ジオン (1 当量、68 mg)、炭酸カリウム (1.05 当量、84 mg) および TBAI (0.1 当量、21 mg) を DMF 3 mL と混合し、黄色の溶液を室温で攪拌した。20 分後、混合物はわずかに橙色になり、1 時間後、橙色の懸濁液が形成された。70 分後、混合物を EtOAc で希釈し、氷水 (2×)、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、所望の化合物を赤色固体として得た (249 mg、約 100%) MS (ESI) : $m/z = 346.1$ [M-H]⁻

【0321】

c) 5-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-3H-オキサゾール-2-オン

3-(2-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-オキソエチル)チアゾリジン-2,4-ジオン (1 当量、248 mg、純度約 80%) およびトリエチルアミン (2.5 当量、200 μL) を、圧力バイアル中、2.8 mL の EtOH と混合し、砂浴中で 80℃に加熱した。15 時間反応させた後、70%の変換が観察された (UV)。反応混合物を EtOAc で希釈し、半飽和塩化アンモニウム溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して赤色/白色固体を得た (241 mg)。残渣をシリカに吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、n-ヘプタ

10

20

30

40

50

ン中のEtOAc 20%~60%)によって精製した。生成物を、いくらかの赤色部分も含む白色固体として単離した(123mg、純度約90%、収率71%)。MS(ESI): $m/z = 274.0$ [M+H]⁺

【0322】

中間体59

2-クロロ-3-(6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)

安息香酸

、中間体54に従い、メチル2-クロロ-3-(2-メチル-6-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)ベンゾエートから出発し、けん化する。MS(ESI): $m/z = 264.2$ [M+H]⁺

【0323】

a) メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

マイクロ波バイアル中、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.3当量、1.32g)、メチル3-ブロモ-2-クロロベンゾエート(1当量、1g)、PdCl₂(DPPF)(0.1当量、327mg)および酢酸カリウム(3当量、1.18g)を17mLのジオキサンに分散させ、脱気した。これをマイクロ波(80℃、25分)中で反応させた。混合物を抽出漏斗にフィルタにかけ、水、次いで食塩水で洗浄し、いくらかのEtOAcで逆抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、シリカに吸着させ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー(70g、n-ヘプタン中のEtOAc 0%~10%)によって精製した。生成物をテトラメチルオキシランと共に白色固体として単離した(1.41g、純粋でない、収率36%)。MS(ESI): $m/z = 297.2$ [M+H]⁺

【0324】

b) メチル2-クロロ-3-(2-メチル-6-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)ベンゾエート

4-ブロモ-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(1当量、125mg)、メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(1.1当量、361mg、純度約60%)、(APhos)₂PdCl₂(0.1当量、47mg)および炭酸カリウム(3当量、276mg)をジオキサン3mLおよび水1mLと混合し、アルゴンで脱気した。次いで、混合物をマイクロ波(115℃、30分)中で反応させて、次いで、EtOAcで希釈し、食塩水で洗浄した。水層を逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(20g、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。生成物を緑色-白色固体(206mg、112%、純粋でない)として単離した。MS(ESI): $m/z = 278.2$ [M+H]⁺

【0325】

中間体60

2-クロロ-3-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)

安息香酸

メチル2-クロロ-3-(6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジル)ベンゾエート(1当量、106mg)を4mLの7.6M HCl水溶液と混合し、無色混合物を、圧力バイアルおよび砂浴中で120℃に加熱した。22時間後、完全なモノ脱メチル化および部分的なジメチル化が観察された。30時間後、反応物は約80%変換し(UV)、室温に冷却し、フラスコをいくらかの水/MeCNですすぎ、溶媒をトルエンを用いて蒸発させて、灰色がかった白色の固体にした(56mg、58%)MS(ESI): $m/z = 264.1$ [M+H]⁺

【0326】

a) メチル2-クロロ-3-(6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジル)ベンゾエート

メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロ

10

20

30

40

50

ラン-2-イル) ベンゾエート (1当量、232 mg、純度約60%)、3-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルピリジン (1.35当量、128 mg)、Pd dppf DCM錯体 (0.1当量、38 mg) および炭酸カリウム (3当量、195 mg) を3 mLのジオキサンおよび1 mLの水に懸濁し、アルゴンで脱気し、マイクロ波 (115 °C、30分) 中で反応させた。室温に冷却し、混合物をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した次いで、未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (20 g、n-ヘプタン中のEtOAc 0%~50%) によって精製した。生成物は、25% EtOAcで、不純物と部分的に一緒に、淡黄色の油状物として単離した (合わせて119 mg、収率71%)。MS (ESI): $m/z = 292.2 [M+H]^+$

10

【0327】

中間体61

2-クロロ-3-(4-オキソ-1H-ピリダジン-5-イル) 安息香酸

未精製の3-(5-ベンジルオキシピリダジン-4-イル)-2-クロロ-安息香酸 (1当量、45 mg) を25 mLフラスコ中で2.5 mLのMeOHに溶解した。フラスコをアルゴン/真空で3回パージした。パラジウム炭素 (0.1当量、14 mg) を添加し、フラスコを再度アルゴンで3回パージした。水素バルーンを添加し、3回パージし、次いで室温で攪拌した。100分後、約60% (LC-UVによる) が変換したことが明白であった。翌朝、これをセライトでフィルタにかけ、減圧濃縮して緑色の未精製固体 (40 mg) を得、これを精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI): $m/z = 251.1 [M+H]^+$

20

【0328】

a) 4-ベンジルオキシ-5-クロロ-ピリダジン

暗所で作業する。アルミニウム箔で包んだフラスコ中で、5-クロロピリダジン-4(1H)-オン (1当量、300 mg)、臭化ベンジル (1.2当量、330 μ L) および炭酸銀 (1.2当量、760 mg) を5 mLの乾燥トルエン中に分散させ、85 °Cで30分間加熱し、次いで50 °Cで1時間加熱した。次いで、これを半飽和食塩水で希釈し、EtOAcに3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、n-ヘプタン中のEtOAc 30%~100%) によって精製した。生成物を黄色の油として得た (85 mg、17%)。MS (ESI): $m/z = 221.1 [M+H]^+$

30

【0329】

b) メチル3-(5-ベンジルオキシピリダジン-4-イル)-2-クロロ-ベンゾエート

メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート (1.05当量、約122 mg、純度約60%)、4-ベンジルオキシ-5-クロロ-ピリダジン (1当量、52 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム(II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.1当量、19 mg) および炭酸カリウム (3当量、98 mg) を、2.4 mLのジオキサンおよび0.8 mLの水と混合し、脱気し、マイクロ波 (115 °C、30分) 中で反応させた。これをシリカカラムクロマトグラフィー (20 g、n-ヘプタン中のEtOAc 0%~80%) によって精製した。生成物を橙色の油状物として得た (47 mg、34%)。MS (ESI): $m/z = 355.1 [M+H]^+$

40

【0330】

c) 3-(5-ベンジルオキシピリダジン-4-イル)-2-クロロ-安息香酸

メチル3-(5-ベンジルオキシピリダジン-4-イル)-2-クロロ-ベンゾエート (1当量、47 mg) を1.5 mLの7.6 M HCl水溶液と混合し、砂浴および圧力バイアル中で120 °Cで16時間加熱した。室温に冷却し、アセトニトリルを添加して均一な溶液を得、LCMによりエステル加水分解が完了していることが示されたこれを減圧濃縮して黄色/橙色の油状物 (45 mg、100%) とし、さらに精製することなく次の

50

工程に使用した。MS (ESI) : $m/z = 341.1$ [M+H]⁺

【0331】

中間体62

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸

中間体54に従い、メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエートから出発してけん化する。MS (ESI) : $m/z = 248.1$ [M+H]⁺

【0332】

a) 5-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

メチル5-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1当量、140mg) を3mLのMeOHに溶解した。水酸化アンモニウム水溶液 (10当量、1mLの25%溶液) を添加し、溶液を60℃に加熱した。40分後、メチルエステルへの約20%の再エステル化が認められたが、アミド結合の形成は認められなかった。1時間後、温度を80℃に上げた。18時間後、これを減圧濃縮して過剰のアンモニアを除去した。白色固体を得た (120mg、100%)。MS (ESI) : $m/z = 251.1$ [M+H]⁺

【0333】

b) 5-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

5-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボシアミド (未精製、1当量、120mg) を3.5mLのピリジンに溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸無水物 (4当量、360μL) を滴下した。すぐに白煙が発生した。40分後、これをEtOAcで希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で2回、次いで1M HClで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して淡褐色の固体 (121mg) を得た。これをシリカカラムクロマトグラフィー (10g、n-ヘプタン中のEtOAc 0%~50%) によって精製した。生成物を白色固体として得た (56mg、51%) MS (ESI) : $m/z = 172.0$ [M+H]⁺

【0334】

c) メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート

5-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (1当量、56mg)、メチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (1.3当量、209mg、純度約60%)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.1当量、26mg) および炭酸カリウム (3当量、135mg) を1.8mLのジオキサンおよび600μLの水と混合し、脱気し、マイクロ波 (30分、115℃) 中で反応させた。さらに40mg (0.3当量) のメチル2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび一握みのPd触媒を添加し、脱気し、再び反応させた (120℃、30分)。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。次いで、これをシリカカラムクロマトグラフィー (10g、n-ヘプタン中のEtOAc 0%~50%) によって精製した。生成物を橙色/黄色の油状物として単離した (24mg、28%)。MS (ESI) : $m/z = 262.2$ [M+H]⁺

【0335】

中間体63

3-((3R,9aS)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オン臭化水素酸塩 tert-ブチル(3R,9aS)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート (0.160g、383μmol) をAcOH (1.92mL) に溶解し、AcOH (7mL) 中の33% HBr 溶液を添加した。反応混合物を100℃にて2時間撹拌した。次いで、これを減圧濃縮し、トルエンと2回共蒸発させた。さ

らに精製することなく、生成物を褐色粉末として得た (182 mg、未精製、100%)。MS (ESI): $m/z = 304.1$ [M+H]⁺

【0336】

a) 2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ビニルピリジン

3-ブロモ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (1 g、3.91 mmol)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム (628 mg、4.69 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (159 mg、195 μmol) およびトリエチルアミン (395 mg、544 μl、3.91 mmol) を、脱気したエタノール (29.4 ml) に分散させた。次いで、反応混合物を、封管中で130℃で1時間加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、シリカ上に吸着させ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、ヘプタン中0~15% EA) によって精製した。生成物を、無色の油状物として得た (610 mg、77%)。MS (ESI): $m/z = 204.0$ [M+H]⁺

【0337】

b) 2-メトキシ-3-(オキシラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン

2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ビニルピリジン (0.61 g、3 mmol) を、70 mLの水および70 mLのジオキサンに分散させた。70 mLの水および70 mLのジオキサン中の1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (641 mg、3.6 mmol) を滴下した。その混合物を室温で7時間攪拌した。LCMSによれば、全ての出発物質が消費され、ブロモヒドリンが形成された。反応混合物を0℃に冷却し、4 M NaOH溶液 (2.25 mL) を滴下した。氷浴を取り外し、RMを室温で一晩攪拌した。LC-MSにより、完全な反応が起こり、所望の生成物が形成されたことが示された。これを飽和重炭酸塩溶液と混合し、EtOAcに2回抽出した。合わせた有機層を、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物を、無色の油状物として得た。620 mg、94%。¹H-NMRに従う。

【0338】

c) tert-ブチル(3S)-4-(2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2-メトキシ-3-(オキシラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.62 g、2.83 mmol) および tert-ブチル(S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (673 mg、3.11 mmol) をエタノール (10.7 mL) およびテトラヒドロフラン (10.7 mL) に溶解し、封管中で一晩130℃で加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (20 g、DCM中MeOH 0%~5%) によって精製した。生成物を、無色の油状物として得た。750 mg、61%。MS (ESI): $m/z = 436.2$ [M+H]⁺

【0339】

d) tert-ブチル(3R,9aS)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート

【0340】

tert-ブチル(3S)-4-(2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.75 g、1.72 mmol) を乾燥トルエン (12.5 mL) に溶解した。乾燥トルエン (12.5 mL) 中の2-(トリブチル-15-ホスファニリデン)アセトニトリル (831 mg、904 μl、3.44 mmol) を添加し、混合物を105℃まで加熱した。トルエンを蒸発させ、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20 g、Hep t中EA 0%~50%) によって精製した。最初に溶出するジア

ステレオマー（低極性）を単離し、より活性な配座であると予想され、次の工程で使用した。生成物を暗褐色の油状物として得た。160 mg、22%。MS (ESI) : $m/z = 418.2$ [M+H]⁺

【0341】

中間体64

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸 THF (21.5 ml) 中の、メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾエート (1.2 g、4.31 mmol) の溶液に、水酸化リチウム0.5 M水溶液 (11.2 ml、5.6 mmol) を滴下し、反応物を70℃まで2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を1 M HCl (pH=2) で酸性化した。次いで、これをEtOAcで2回抽出し、乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、所望の生成物を橙色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 263.0$ [M+H]⁺

【0342】

a) メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

MW (マイクロ波) バイアル中、メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロベンゾエート (4.0 g、15 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (4.56 g、17.9 mmol) および酢酸カリウム (4.4 g、44.9 mmol) をジオキサン (59.6 ml) 中に分散させ、脱気した。次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (1.83 g、2.24 mmol) を添加した。赤色懸濁液を加熱プレート (105℃、2時間) 中で反応させた。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、ヘプタン中0%~20% EtOAc、40分) によって精製した。生成物を白色固体として得た。3.52 g、75%。¹H-NMR に従う。

【0343】

b) メチル2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾエート

メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (3.5 g、9.12 mmol)、4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニトリル (1.72 g、10 mmol)、(APhos)₂PdCl₂ (646 mg、912 μmol) およびK₂CO₃ (3.78 g、27.4 mmol) をジオキサン (50.8 ml) および水 (9.24 ml) に分散させ、アルゴンで脱気した。次いでこれを、80℃で2時間加熱した。混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の橙色の油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g、DCM/MeOH 0~10%で30分) によって精製した。生成物を黄色の固体として得た。1.2 g、47%。MS (ESI) : $m/z = 277.1$ [M-H]⁻

【0344】

中間体65

2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート (80 mg、293 μmol) から出発して、中間体64について記載されるようにして、けんか化を行った。生成物を白色固体として得た。20 mg、26%。MS (ESI) : $m/z = 259.1$ [M+H]⁺

【0345】

a) メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート

10

20

30

40

50

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (732 mg、2.33 mmol)、4-ブロモ-3-フルオロ-1H-ピラゾール (320 mg、1.94 mmol)、(A Ph o s)₂PdCl₂ (137 mg、194 μmol) および K₂CO₃ (804 mg、5.82 mmol) をジオキサン (9.57 ml) および水 (3.19 ml) に分散させ、アルゴンで脱気した。(黄色懸濁液)。次いで、これを 60℃で 30 分間および 110℃で 3 時間加熱した。混合物を飽和 NaHCO₃ に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の黄色の油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘプタンおよび EtOAc 0~70% で 40 分) によって精製して、所望の生成物を淡黄色の油状物として得た (80 mg、15%)。MS (ESI): m/z = 273.1 [M+H]⁺

10

【0346】

中間体 66

3-クロロ-2-フルオロ-5-((3R,9aS)-オクタヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-3-イル)ベンゾニトリルトリフルオロアセテート

【0347】

tert-ブチル (3R,9aS)-3-(3-クロロ-5-シアノ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8(1H)-カルボキシレート (0.160 g、404 μmol) を DCM (8.79 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1.38 g、928 μl、12.1 mmol) を添加し、橙色の溶液を室温で攪拌した。混合物を減圧濃縮し、トルエンに再溶解し、再び減圧濃縮して橙色の油状物を得た。未精製の生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。(200 mg、100%) MS (ESI): m/z = 290.2 [M+H]⁺

20

【0348】

a) tert-ブチル (3S)-4-(2-(3-クロロ-5-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

3-クロロ-2-フルオロ-5-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル (1.3 g、6.58 mmol) および tert-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.57 g、7.24 mmol) を EtOH (15 ml) および THF (15 ml) に溶解し、封管中で 130℃で一晩加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (50 g、DCM 中 MeOH 0%~5%) によって精製した。生成物を黄色の油状物として得た。1.68 g、62%。MS (ESI): m/z = 414.3 [M+H]⁺

30

【0349】

b) tert-ブチル (3R,9aS)-3-(3-クロロ-5-シアノ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8(1H)-カルボキシレート

【0350】

tert-ブチル (3S)-4-(2-(3-クロロ-5-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.68 g、4.06 mmol) を乾燥トルエン (29.4 ml) に溶解した。乾燥トルエン (29.4 ml) 中の 2-(トリブチル-15-ホスファニリデン)アセトニトリル (1.96 g、8.12 mmol) を滴下し、混合物を 110℃で一晩加熱した。トルエンを蒸発させ、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、Hept 中 EA 0%~50%) によって精製した。2つのジアステレオマーが単一のスポットとして現れ、一緒に収集した。生成物を、赤色の油状物として得た (160 mg、10%)。MS (ESI): m/z = 396.2 [M+H]⁺

40

【0351】

中間体 67

50

5-(3R,9aS)-オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4(1H)-オン臭化水素酸塩
tert-ブチル(3R,9aS)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート(0.674g、1.61mmol)をAcOH(8.07mL)に溶解し、AcOH(28mL)中33%HBrを添加した。混合物を100℃で3時間攪拌した。次いで、これを減圧濃縮し、トルエンと2回共蒸発させた。さらなる精製を行わずに使用し、生成物を暗褐色の泡状物として得た(1g、未精製、100%)。MS(ESI):m/z=304.1[M+H]⁺

【0352】

a) 4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン

5-ブロモ-4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.3g、5.08mmol)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(816mg、6.09mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロロジクロロメタン錯体(207mg、254μmol、当量)およびトリエチルアミン(514mg、708μL、5.08mmol)を、脱気したエタノール(38.2mL)に分散させた。次いで、反応混合物を、封管中で130℃で1時間加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、シリカ上に吸着させ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー(50g、ヘプタン中0~15%EA)によって精製した。生成物を、淡黄色の油状物として得た(838mg、81%)。MS(ESI):m/z=204.0[M+H]⁺

【0353】

b) 4-メトキシ-5-(オキシラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン(0.838g、4.12mmol)を、8mLの水および8mLのジオキサンに分散させた。8mLの水および8mLのジオキサン中の1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(881mg、4.95mmol)を滴下した。これを室温で4時間攪拌し、次いで、0℃に冷却し、4M NaOH溶液を滴下した。氷浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌し、飽和重炭酸塩溶液と混合し、EtOAcに2回抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー(20g、ヘプタン中0~50%EA)によって精製した。生成物を、無色の油状物として得た(554mg、61%)。MS(ESI):m/z=220.1[M+H]⁺

【0354】

c) tert-ブチル(3S)-4-(2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

4-メトキシ-5-(オキシラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.550g、2.51mmol)およびtert-ブチル(S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(597mg、2.76mmol)をエタノール(9.51mL)およびテトラヒドロフラン(9.51mL)に溶解し、封管中で一晩130℃で加熱した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(20g、DCM中MeOH 0%~5%)によって精製した。望の生成物を無色の油状物として得た(1.05g、96%)。MS(ESI):m/z=436.3[M+H]⁺

【0355】

d) tert-ブチル(3R,9aS)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート

【0356】

tert-ブチル (3S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.05 g, 2.41 mmol) を乾燥トルエン (17.5 ml) に溶解した。乾燥トルエン (17.5 ml) 中の 2 - (トリブチル - 15 - ホスファニリデン) アセトニトリル (1.16 g, 4.82 mmol) を添加し、混合物を 100 °C まで加熱した。トルエンを蒸発させ、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g、ヘプタン中 EA 0% ~ 90%) によって精製した。収量 734 mg、73%、両ジアステレオマーの混合物。MS (ESI) : m/z = 418.2 [M+H]⁺

【0357】

中間体 68

(3S, 9aS) - 3 - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジントリフルオロアセテート tert-ブチル (3S, 9aS) - 3 - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - カルボキシレート (200 mg, 474 μmol) から出発して、実施例 66 に記載されているようにして、Boc 脱保護を実施する。生成物を橙色の油状物として得た (274 mg、未精製、100%)。MS (ESI) : m/z = 322.1 [M+H]⁺

【0358】

3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリジン

3, 6 - ジクロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 g, 9.26 mmol) から出発して、中間体 67、工程 a について記載されるようにして、ビニル化する。生成物を無色の油状物として得た (1.28 g、67%)。MS (ESI) : m/z = 207.9 [M+H]⁺

【0359】

b) 3 - クロロ - 6 - (オキシラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ビニルピリジン (1.28 g, 6.17 mmol) から出発して、中間体 67、工程 b について記載されるようにして、エポキシ化する。生成物を無色の油状物として得た (0.5 g、36%)。MS (ESI) : m/z = 224.2 [M+H]⁺

【0360】

c) tert-ブチル (3S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

中間体 66、工程 a について記載されるように、3 - クロロ - 6 - (オキシラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.53 g, 2.37 mmol) および tert-ブチル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (564 mg, 2.61 mmol) の反応を行なう。生成物を淡黄色の油状物として得た (1.04 g、99%)。MS (ESI) : m/z = 440.3 [M+H]⁺

【0361】

d) tert-ブチル (3S, 9aS) - 3 - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - カルボキシレート

tert-ブチル (3S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.05 g, 2.39 mmol) から出発して、中間体 66、工程 b について記載されているようにして、閉環させる。生成物を赤色の油状物として得た (200 mg、20%)。MS (ESI) : m/z = 422.3 [M+H]⁺

【0362】

中間体 69

2 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) 安息香酸

中間体 64 について記載されるように、2-クロロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸メチル(227mg、891 μ mol)から出発して、けん化を行った。生成物を、黄色の油状物として得た。193mg、90%。MS (ESI) : $m/z = 241.0$ [M+H]⁺

【0363】

a) メチル 2-クロロ-3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾエート

メチル 2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(420mg、1.42mmol)および3-ブロモ-4-フルオロ-1H-ピラゾール(100mg、1.56mmol)から出発して、中間体 65、工程 a について記載されているようにして、クロスカップリングを行なう。生成物を、黄色の油状物として得た。227mg、63%。¹H-NMR に従う。

【0364】

中間体 70

2-ブロモ-1-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)エタン-1-オン

6-メトキシピリジン-カルボチオアミドおよび1,4-ジブロモ-2,3-ブタンジオンから出発して中間体 70 を合成し、反応物を DMF に溶解し、2,6-ジ-tert-ブチルピリジンを添加した。混合物を室温で攪拌した後、生成物を単離した。

【0365】

逆相 HPLC および SFC 精製に使用される一般的な方法およびカラム：

HPLC 分取方法 A：

Gemini X、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 15 分、水中勾配 30-50-65-100 ACN+0.1% HCOOH

【0366】

HPLC 分取方法 B：

Gemini X、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 15 分、水中勾配 20-40-55-100 ACN+0.1% HCOOH

【0367】

HPLC 分取方法 C：

Gemini X、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 15 分、40ml/分、水中勾配 30-80 ACN+0.1% HCOOH

【0368】

HPLC 分取方法 D：

YMC-Triart C18、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 15 分、水中勾配 20-40-60-100 ACN+0.1% HCOOH

【0369】

HPLC 分取方法 E：

Gemini X、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 15 分、40ml/分、水中勾配 30~80 ACN+0.1% TEA

【0370】

HPLC 分取方法 F：

YMC-Triart C18、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 11 分、水中勾配 30-50-65-100 CAN+0.1% HCOOH

【0371】

HPLC 分取方法 G：

Gemini X、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間 11 分、水中勾配 10-25-40-100 ACN+0.1% HCOOH

【0372】

HPLC 分取方法 H：

10

20

30

40

50

GeminiNX、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間11分、水中勾配
15-35-50-100 ACN+0.1% HCOOH

【0373】

HPLC分取方法J:

GeminiNX、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間15分、水中勾配
20-40-55-100 ACN+0.1% HCOOH

【0374】

HPLC分取方法K:

YMC-TriartC18、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間11分
、水中勾配20-98 ACN+0.1% HCOOH

【0375】

HPLC分取方法L:

GeminiNX、12nm、5 μ m、100 $\times$ 30mm、実行時間15分、水中勾配
5-50-100 ACN+0.1% HCOOH

【0376】

SFC方法A

ChiralPak IB、12nm、5 μ m、250 $\times$ 4.6mm、25% MeOH

【0377】

SFC方法B:

ChiralPak AY-H、12nm、5 μ m、250 $\times$ 4.6 mm、勾配30~
40% EtOAc

【0378】

LCMS方法C:

ChiralPak IB、12nm、5 μ m、250 $\times$ 4.6mm、35% MeOH

【0379】

SFC方法D:

ChiralPak IC、12nm、5 μ m、250 $\times$ 4.6mm、40% MeOH
+0.2% ジエチルアミン

【0380】

SEC方法E:

ChiralPak AY-H、12nm、5 μ m、250 $\times$ 4.6mm、25% Me
OH

【0381】

実施例47

[3-(3-ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエニル)-3,4,6
、7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-
8-イル)-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

i) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) (3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-
1-イル)メタノン (2mLのMeOHに溶解した中間体1、695 μ mol、198m
g) をマイクロ波バイアル中の2-(3-ビシクロ[4.2.0]オクタ-1(6)、2
、4-トリエニル)オキシラン (中間体36、94mg、580 μ mol) に添加した。
バイアルを密封し、混合物を120 $^{\circ}$ Cで100分間加熱した。これを減圧濃縮し、シリカ
カラムクロマトグラフィー (DCM中0%~20% MeOH) によって精製した。生成物
は不純物と共に溶出した。これを再びEtOAc/ヘプタン中で精製し、生成物を100
% EtOAcにおける非常に広いピークとして溶出した。生成物を無色の油状物として
得た (45mg、18%)。ESI (MS) m/z = 431.3 [M+H]⁺

【0382】

ii) (4-(2-(ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-イル)
)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル) (2-
クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン (104 μ mol、45mg) を0.9mLの

10

20

30

40

50

乾燥トルエンおよび0.2 mLの乾燥THFに溶解して溶解を補助し、100 μ Lの乾燥トルエン中のシアノメチレントリブチルホスホラン(125 μ mol、36 mg)をマイクロ波バイアルに添加した。バイアルに蓋をし、アルゴンで脱気し、攪拌しながらアルゴン下100°Cで加熱した。LCMSにより、生成物への変換がほとんどないことが示されたので、100°Cでの攪拌を継続しながら、さらに3回、シアノメチレントリブチルホスホラン(合計90 mg、208 μ mol)を次の30時間にわたって添加した。溶媒を一部蒸発させ、橙褐色の溶液をシリカカラム精製(DCM中0%~15% MeOH)に供した。共溶出するトリブチルホスフィノキシドを除去するために、さらにSFC精製を行い、純粋な生成物を無色の油状物として得た(4つすべての立体異性体の混合物、3.7 mg、7.8%) ESI (MS) m/z = 413.3 [M+H]⁺

10

【0383】

実施例48

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]メタノン

実施例47について記載したのと同じ手順を使用して、中間体1(104 mg、365 μ mol)および2-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)オキシラン(CAS 1546906-13-1、82 mg、482 μ mol)から実施例48を得た。無色の油状物、4つすべての立体異性体の混合物として得た。6.9 mg (18%)。ESI (MS) m/z = 437.3 [M+H]⁺

20

【0384】

実施例9

[(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタノン

(9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン(中間体2、0.080 g、295 μ mol)、2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸(55.3 mg、325 μ mol)およびHATU(124 mg、325 μ mol)の混合物をDMF(2 mL)に溶解し、次いで、DIPEA(115 mg、155 μ L、886 μ mol)を溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。未精製の生成物を分取HPLC(方法C)によって精製し、純粋な生成物を白色の凍結乾燥粉末として得た。41 mg (32.8%) MS ESI (m/z): 423.13 [M+H]⁺

30

以下の実施例を、実施例9について記載したのと同じ手順に従って調製した：

40

50

【表 2】

実施例	構成要素	ESI (MS)
17	中間体2 2-クロロ-3, 5-ジメトキシ安息香酸 HPLC (方法A) で分離した少量の異性体 (シス、多い方: 実施例18)	$m/z =$ 469.1 [M+H] ⁺
18	中間体2 2-クロロ-3, 5-ジメトキシ安息香酸 HPLC (方法A) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 469.1 [M+H] ⁺
19	中間体2 2-クロロ-3, 4-ジメトキシ安息香酸 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 469.1 [M+H] ⁺
20	中間体2 2-シアノ-3-メチル安息香酸 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 414.1 [M+H] ⁺
21	中間体2 2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ安息香酸 HPLC (方法A) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 477.1 [M+H] ⁺
25	中間体2 2-クロロ-3-ジフルオロメトキシ安息香酸 HPLC (方法C) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 475.1 [M+H] ⁺
26	中間体2 中間体13 HPLC (方法D) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 489.1 [M+H] ⁺
27	中間体2 中間体14 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 500.1 [M+H] ⁺
28	中間体2 中間体15 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 500.1 [M+H] ⁺
29	中間体2 中間体16 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 487.1 [M+H] ⁺
30	中間体2 中間体17 HPLC (方法E) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 486.1 [M+H] ⁺
31	中間体2 中間体18 HPLC (方法E) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 487.1 [M+H] ⁺
34	中間体2 中間体19 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 501.1 [M+H] ⁺
35	中間体2 中間体20 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 501.1 [M+H] ⁺
36	中間体2 中間体21 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 475.1 [M+H] ⁺
37	中間体2 中間体22 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 500.1 [M+H] ⁺
38	中間体2 中間体23 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 475.1 [M+H] ⁺
39	中間体2 中間体24 HPLC (方法B) で分離した、多い方の異性体 (トランス)	$m/z =$ 503.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

4 0	中間体2 中間体2 5 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 490.3$ [M+H] ⁺
4 1	中間体2 CAS：1895008-64-6 HPLC（方法D）およびその後のSFC（方法A）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 463.1$ [M+H] ⁺
4 2	中間体2 中間体2 6 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 506.3$ [M+H] ⁺
4 3	中間体2 中間体2 7 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 494.3$ [M+H] ⁺
4 4	中間体2 中間体2 8 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 476.3$ [M+H] ⁺
4 9	中間体2 中間体2 9 HPLC（方法F）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 493.3$ [M+H] ⁺
5 0	中間体2 中間体2 9 HPLC（方法F）で分離した、少量の異性体（シス、多い方：実施例4 9）	$m/z = 493.3$ [M+H] ⁺
1	中間体2 CAS：33234-36-5 フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO ₂ 、EtOAc／ヘプタン0～100％）によって分離した、多い方の異性体（トランス）。含有量約25％のシス異性体。	$m/z = 439.1$ [M+H] ⁺
2	中間体2 CAS：88377-29-1 フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO ₂ 、EtOAc／ヘプタン0～100％）によって分離した、多い方の異性体（トランス）。含有量約25％のシス異性体。	$m/z = 485.1$ [M+H] ⁺
5	中間体2 CAS：700844-19-5 HPLC（方法C）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 466.1$ [M+H] ⁺
8	中間体2 CAS：1780768-22-0 HPLC（方法E）およびその後のSFC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 450.1$ [M+H] ⁺
1 6	中間体2 CAS：179024-66-9 HPLC（方法C）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 460.1$ [M+H] ⁺
2 2	中間体2 CAS：19240-62-1 HPLC（方法C）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 485.1$ [M+H] ⁺
2 3	中間体2 中間体3 0 HPLC（方法C）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z = 515.1$ [M+H] ⁺
7 2	中間体7 中間体2 9 HPLC（方法B）で分離した異性体（トランス）	$m/z = 482.3$ [M-H] ⁻
7 6	中間体6 中間体3 2 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0％～10％）によって精製	$m/z = 492.2$ [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

1 0 8	中間体 2 中間体 3 1 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ 480. 2 [M+H] ⁺
1 1 0	中間体 5 3 CAS : 3 3 2 3 4 - 3 6 - 5 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、ヘプタン中EtOAc 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 501. 2 [M+H] ⁺
1 1 1	中間体 2 CAS : 8 8 6 4 9 9 - 4 0 - 7 HPLC（方法B）によって精製した、多い方のジアステレオマー（トランス）	$m/z =$ 457. 2 [M+H] ⁺
1 1 2	中間体 6 3 中間体 6 4 分取HPLC（方法D）によって精製。	$m/z =$ 550. 2 [M+H] ⁺
1 1 3	中間体 1 0 中間体 5 5 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 499. 1 [M+H] ⁺
1 1 5	中間体 4 9 中間体 6 4 HPLC（方法B）によって精製した、多い方のジアステレオマー（トランス）	$m/z =$ 516. 2 [M+H] ⁺
1 1 6	中間体 6 CAS : 8 8 6 4 9 9 - 4 0 - 7 HPLC（方法F）によって精製した、多い方のジアステレオマー（トランス）	$m/z =$ 473. 1 [M+H] ⁺
1 1 7	中間体 4 9 中間体 5 5 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 498. 2 [M+H] ⁺
1 1 8	中間体 5 1 b 中間体 5 8 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 508. 3 [M+H] ⁺
1 2 1	中間体 2 中間体 5 8 HPLC（方法H）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ 492. 3 [M+H] ⁺
1 2 2	中間体 5 1 a 中間体 5 8 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 526. 3 [M+H] ⁺
1 2 3	中間体 2 中間体 5 9 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 516. 5 [M+H] ⁺
1 2 4	中間体 2 中間体 6 0 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 516. 3 [M+H] ⁺
1 2 6	中間体 2 中間体 5 4 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 507. 3 [M+H] ⁺
1 3 2	中間体 6 7 中間体 6 4 HPLC（方法D）を用いて単離したトランスジアステレオマー。第二のジアステレオマーは実施例 1 5 1 である	$m/z =$ 550. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

1 3 3	中間体4 9 中間体6 5 HPLC（方法B）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ 5 1 0. 2 [M+H] ⁺
1 3 4	中間体2 中間体5 7 HPLC（方法H）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ 4 9 3. 2 [M+H] ⁺
1 3 5	中間体6 6 CAS 3 3 2 3 4-3 6-5 HPLC（方法B）によって単離したジアステレオマー（トランス）	$m/z =$ 4 6 4. 3 [M+H] ⁺
1 3 8	中間体2 中間体6 2 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 5 0 0. 3 [M+H] ⁺
1 4 0	中間体4 9 中間体6 9 分取HPLC（方法L）によって精製。	$m/z =$ 4 9 2. 2 [M+H] ⁺
1 4 7	中間体4 9 CAS 8 8 6 4 9 9-4 0-7 分取HPLC（方法K）によって精製。	$m/z =$ 4 5 6. 1 [M+H] ⁺
1 4 8	中間体6 8 CAS 3 3 2 3 4-3 6-5 分取HPLC（方法A）によって単離した、多い方のジアステレオマー	$m/z =$ 4 9 0. 2 [M+H] ⁺
1 5 1	中間体6 7 中間体6 4 HPLC（方法D）を用いて単離したシスジアステレオマー。第二のジアステレオマーは実施例1 3 2である。	$m/z =$ 5 5 0. 2 [M+H] ⁺
1 5 2	中間体1 0 中間体5 6 フラッシュクロマトグラフィー（SiO ₂ 、DCM中MeOH 0%～10%）によって精製	$m/z =$ 5 0 0. 3 [M+H] ⁺
1 5 5	中間体6 3 CAS 3 3 2 3 4-3 6-5 分取HPLC（方法B）によって精製。	$m/z =$ 4 7 2. 2 [M+H] ⁺
1 5 8	中間体2 中間体6 1 HPLC（方法H）で分離した、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ 5 0 3. 3 [M+H] ⁺
1 5 9	中間体2 CAS: 8 8 6 4 9 9-4 0-7 HPLC（方法B）によって精製した、少量のジアステレオマー（シス）（多い方の異性体は実施例1 1 1である）	$m/z =$ 4 5 7. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

【0 3 8 5】

実施例 6

[(3R, 9aS)-3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

(9aS)-3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン(中間体3、1.36g、3.87mmol)、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(722mg、3.87mmol)およびHATU(1.4g、3.67mmol)の混合物をDMF(15ml)に溶解し、次いで、DIPEA(1.5mg、2.03ml、11.6mmol)を溶液に添加した。反応混合物を、室温で30分間攪拌した。未精製の生成物を分取HPLC（方法C）によって精製し、純粋な生成物を白色の凍結乾燥粉末として得た。1.46g(78%)。ESI(MS) $m/z =$ 485.1 [M+H]⁺

40

【0 3 8 6】

実施例 10

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[rac-(3R, 9aS)-3-[4-フルオロ-3-[rac-(E)-プロパー-1-エニル]フェニル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]

50

] メタノン

マイクロ波バイアル中、ジオキサン（１．２ｍｌ）／水（１２０μｌ）中の〔（３Ｒ，９ａＳ）－３－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，４〕オキサジン－８－イル〕－（２－クロロ－３－メトキシ－フェニル）メタノン（実施例６、５４ｍｇ、１１２μｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２９．６ｍｇ、２７９μｍｏｌ）および（Ｅ）－プロパー１－エン－１－イルボロン酸（１４．４ｍｇ、１６７μｍｏｌ）の溶液をアルゴンで脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２５．８ｍｇ、２２．３μｍｏｌ）を添加し、混合物をマイクロ波中１１０℃で３５分間加熱した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸塩溶液、および食塩水で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ₂ＳＯ₄）、フィルタにかけ、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によって精製して、所望の生成物を灰色がかった白色の粉末として得た。２６ｍｇ（５２％）ＥＳＩ（ＭＳ） $m/z = 445.2$ 〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

【０３８７】

以下の例は、実施例１０について記載されたように調製した。

【表３】

実施例	構成要素	ＥＳＩ（ＭＳ）
１１	実施例６ フェニルボロン酸 ＳＦＣ（方法Ｃ）によって単離された、多い方の異性体（トランス）	$m/z =$ ４８１．２ 〔Ｍ＋Ｈ〕 ⁺
１２	実施例６ フェニルボロン酸 ＳＦＣ（方法Ｃ）によって単離された、少量の異性体（シス、多い方：実施例１１）	$m/z =$ ４８１．２ 〔Ｍ＋Ｈ〕 ⁺

【０３８８】

実施例１３

〔（３Ｒ，９ａＳ）－３－（４－フルオロ－３－プロパー１－イニル－フェニル）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，４〕オキサジン－８－イル〕－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）メタノン

マイクロ波バイアル中、ＤＭＦ（０．７５ｍｌ）中の〔（３Ｒ，９ａＳ）－３－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，４〕オキサジン－８－イル〕－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）メタノン（実施例６、４３ｍｇ、８８．９μｍｏｌ）、ＴＥＡ（２７ｍｇ、３７．２μｌ、２６７μｍｏｌ）、トリメチル（プロパー１－イン－１－イル）シラン（３９．９ｍｇ、５２．７μｌ、３５６μｍｏｌ）、ＰｄＣｌ₂（ＤＰＰＦ）－ＣＨ₂Ｃｌ₂付加物（７．２６ｍｇ、８．８９μｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ⅰ）（２．５ｍｇ、１３．３μｍｏｌ）を、アルゴンで脱気した。その後、ＴＨＦ中の１Ｍ ＴＢＡＦ（１３３μｌ、１３３μｍｏｌ）を添加した次いで、反応混合物を、マイクロ波中、１２０℃で２．５時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸塩溶液、および食塩水で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ₂ＳＯ₄）、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をＳＦＣ（方法Ｃ）によって精製した。５ｍｇ（１０．５％）ＥＳＩ（ＭＳ） $m/z = 443.2$ 〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

【０３８９】

実施例１４

〔（３Ｒ，９ａＳ）－３－（３－シアノ－４－フルオロ－フェニル）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，４〕オキサジン－８－イル〕－（２－クロロ－３－メトキシ－フェニル）メタノン

マイクロ波バイアルに、〔（３Ｒ，９ａＳ）－３－（３－ブロモ－４－フルオロ－フェニル）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，４〕オキサジン－８－イル〕－（２－クロロ－３－メトキシ－フェニル）メタノン（実

施例 6、62 mg、128 μmol ）、ジシアノ亜鉛（10.1 mg、85.9 μmol ）、TMEDA（4.47 mg、5.8 μl 、38.4 μmol ）を充填し、アルゴン下に置いた。無水DMF（1 ml）を添加し、混合物を5分間脱気した。Pd2(dba)3（11.7 mg、12.8 μmol ）およびキサントホス（11.1 mg、19.2 μmol ）を添加し、混合物を5分間脱気した。バイアルを密封し、マイクロ波中110°Cで40分間照射した。反応混合物をDCMで希釈し、5% NaHCO₃に注ぎ入れ、DCMで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させフィルタにかけ、減圧濃縮した。次いで、これを分取HPLC（方法C）によって精製し、最終化合物を白色の凍結乾燥粉末（lyophilic powder）として得た（34 mg、59.2%）。ESI (MS) m/z = 430.1 [M+H]⁺
【0390】

10

実施例 24

[(3R, 9aS) - 3 - (3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

マイクロ波バイアルに、トルエン（1.0 ml）／水（100 μl ）中の（(3R, 9aS) - 3 - (3-ブromo-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル）(2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン（実施例 6、67 mg、138 μmol ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（26.6 mg、180 μmol ）および炭酸セシウム（135 mg、415 μmol ）を装入し、アルゴンで脱気した。cataCXium A Pd G2（9.26 mg、13.8 μmol ）を添加し、混合物を100°Cで16時間加熱した。EtOAc／水（3×）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。SiO₂フラッシュクロマトグラフィーによって予備精製し、生成物を分取HPLC（方法C）によって白色の凍結乾燥粉末として単離した（2 mg、3.2%）。ESI (MS) m/z = 445.2 [M+H]⁺

20

【0391】

実施例 32 および 実施例 33

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(rel-3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(rel-3S, 9aR) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9a-メチル-1, 3, 4, 6, 7, 9-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

30

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸（56.6 mg、304 μmol ）、3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 9a-メチルオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン塩酸塩（中間体 4、75 mg、233 μmol ）およびHATU（133 mg、350 μmol ）の混合物をDMF（2.08 ml）に溶解し、次いで、DIP EA（151 mg、204 μl 、1.17 mmol）を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc／飽和NaHCO₃（3×30 ml）、食塩水で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。SFC（方法C）およびHPLC（方法A）による精製によって、2つの生成物を得た。

40

実施例 32：凍結乾燥させた白色粉末（21 mg、18%）、ESI (MS) m/z = 453.1 [M+H]⁺

実施例 33：凍結乾燥させた白色粉末（10 mg、9%）、ESI (MS) m/z = 453.1 [M+H]⁺

【0392】

実施例 45 および 実施例 46

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピ

50

ラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aR) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

25 mL の丸底フラスコ中で、(2-クロロ-3-メトキシフェニル) (3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メタノン (中間体 1, 143 mg、502 μmol) をテトラヒドロフラン (2.5 mL) と混合して無色の溶液を得た。DIPEA (84.4 mg、114 μL 、653 μmol) および 2-ブromo-1- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) エタン-1-オン (126 mg、502 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、NaSO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。溶媒を減圧下で除去し、未精製の生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。(DCM/MeOH 0~20%)。222 mg の生成物を単離し、それらをキラル SFC (方法 E) に供して異性体を分離した。

実施例 45 85 mg (37%)、淡褐色固体。ESI (MS) $m/z = 455.3$ [M+H]⁺

実施例 46 81 mg (35%)、淡褐色固体。ESI (MS) $m/z = 455.3$ [M+H]⁺

[0393]

実施例 51 および 実施例 52

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel- (3S, 9aS) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel- (3R, 9aR) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

i) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) (3- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メタノン (中間体 1, 164 mg、577 μmol) および 2-ブromo-1- (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) エタン-1-オン (135 mg、0.577 μmol) を 8 mL の THF に溶解/分散させた。DIPEA (130 μL 、750 μmol) を 10 分間にわたって滴下した。濃緑色の反応混合物を室温で攪拌した。18 時間後、反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、水層を EtOAc で逆抽出し、合わせた有機層を NaSO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、シリカに吸着させ、減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (SiO₂, DCM:MeOH 100:0~90:10) によって精製した。rac- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノンをラセミ体として単離した (100 mg、40%)。

[0394]

ii) rac- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) - 3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン (60 mg、137 μmol) を 4.4 mL の DCM および 2.2 mL の TFA に溶解した。トリエチルシラン (66 μL 、411 μmol) を添加し、混合物を 45°C で攪拌した。48 時間後、追加の TFA (1 mL) およびシラン (30 μL) を添加し、混合物を 65°C に加熱した。さらに 72 時間後、混合物を減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製した。キラル SFC (方法 A) により、2 つの別個のエナンチオマーが得られた (1.8 mg、2.4%; 2.1 mg、3%)。ESI (MS) $m/z = 422.2$ [M+H]⁺

[0395]

実施例 53 および 実施例 54

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9aR) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3S, 9aR) - 3 - (5-ブromo-2-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

i) マイクロ波バイアル中、2-クロロ-3-メトキシフェニル) (3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) メタノン (中間体 1、218 mg、765 μ mol) および 5-ブromo-2-(オキシラン-2-イル) ピリジン (CAS 1335050-95-7、153 mg、765 μ mol) を 2 mL の MeOH に溶解し、マイクロ波中で 120 °C で 85 分間加熱した。次いで、これをシリカカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製し、(4-(2-(5-ブromoピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノンを暗赤色の油状物として得た (262 mg、71%)。ESI (MS) m/z = 486.2 [M+H]⁺ [0396]

(4-(2-(5-ブromoピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (73 mg、151 μ mol) を 1.2 mL の乾燥トルエンに溶解した。0.3 mL のトルエン中の 2-(トリブチル-15-ホスファニリデン) アセトニトリル (127 mg、527 μ mol) を添加し、混合物をアルゴンで脱気し、次いで、100 °C まで 4 時間加熱した。この混合物を減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100/0 ~ 90/10) によって精製した。まだ純粋でない化合物が褐色の粘性油状物 (66 mg) として得られ、SFC に供して 2 つのジアステレオマーを分離した。

実施例 53 (トランス) 1.7 mg、2.4%; ESI (MS) m/z = 468.1 [M+H]⁺

実施例 54 (シス) 4.7 mg、6.7%; ESI (MS) m/z = 468.1 [M+H]⁺

[0397]

実施例 58 および 実施例 59

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3S, 9aS) - 3 - (5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rac - (3R, 9aS) - 3 - (5-クロロ-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

3-クロロ-5-(オキシラン-2-イル) ピリジン (CAS 1335057-62-9、72 mg、464 μ mol) および 中間体 1 (120 mg、0.42 mmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って、実施例 58 および 59 を合成した。

実施例 58 (シス)、5.4 mg、ESI (MS) m/z = 422.2 [M+H]⁺

実施例 59 (トランス)、5.8 mg、ESI (MS) m/z = 422.2 [M+H]⁺ + 60

[0398]

実施例 60 および 実施例 61

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [rel - (3S, 9aS) - 3 - (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノンおよび (2-

クロロ-3-メトキシフェニル)-[rel-(3R, 9aR)-3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]メタノン

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(中間体1、96mg、337 μ mol)およびDIPEA(65 μ L、371 μ mol)を2mLの乾燥THFに分散させ、氷浴で冷却した。1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-クロロエタン-1-オン(79mg、405 μ mol)を1mLの乾燥THFに溶解し、溶液に10分間にわたって滴加した。次いで、これを70℃まで一晩加熱した。これを減圧濃縮し、次いで、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH 100:0~90:10)によって精製した。化合物を黄色の固体として得(47mg、24%)、2つのエナンチオマーをキラルSFC(方法D)によって分離した。

実施例60(エナンチオマーA)10.9mg、ESI(MS)m/z=443.2[M+H]⁺

実施例61(エナンチオマーB)16.2mg、ESI(MS)m/z=443.2[M+H]⁺

[0399]

実施例63

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[rel-(3S, 9aS)-3-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]メタノン

2-(オキシラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(CAS1346534-02-8、187mg、989 μ mol)および中間体1(262mg、920 μ mol)から出発し、実施例53および54について記載される手順に従って、実施例63を合成した。SFC(2回、方法CおよびE)による精製により、4つのエナンチオピュアな立体異性体を得られた。

実施例63(多い方の立体異性体、トランス、エナンチオマーA)、13.8mg(6.4%)、無色の油状物、ESI(MS)m/z=456.2[M+H]⁺

[0400]

実施例66および実施例67

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[rel-(3R, 9aR)-3-(4, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]メタノンおよび(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[rel-(3S, 9aS)-3-(4, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]メタノン

4, 5-ジクロロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(中間体37、159mg、669 μ mol)および中間体1(170mg、284 μ mol)から出発して、実施例53および54について記載される手順に従って、実施例66および67を合成した。生成物を、キラルSFC後に2つの別個のエナンチオマー(両者ともトランス)として単離した。

実施例66(エナンチオマーA)8.7mg、4.6%、ESI(MS)m/z=456.1[M+H]⁺

実施例67(エナンチオマーB)9.6mg、5.4%、ESI(MS)m/z=456.1[M+H]⁺

[0401]

実施例65

[(3R, 9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4

－イル) フェニル] メタノン

(S)－(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)
(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(中間体5、40mg、
118μmol)およびDIPEA(16.8mg、130μmol)を0.8mLの乾
燥THFに分散させ、0℃に冷却した。2-ブロモ-1-(6-(トリフルオロメチル)
ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(CAS1379332-23-6、32mg、
118μmol)を0.5mLの乾燥THFに溶解し、溶液に10分間にわたって滴加し
た。5時間後、反応物を室温まで加温し、一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc
に2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカカ
ラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。生成物を
白色固体として得た。30.8mg、48%。ESI(MS)m/z=526.2[M
+H]⁺

【0402】

実施例68

[(9aS)-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-3,4,6,7,
9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-
イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]
メタノン

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-
3-イル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]
]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-
イル)フェニル]メタノン(実施例65、5.7mg、10.8μmol)を0.3m
Lの乾燥DCMおよび0.15mLのTFAに溶解した。TES(5.2μL、32.5
μmol)を黄色がかった溶液に添加し、これを60℃で64時間攪拌すると、溶液は
赤くなった。反応混合物を減圧濃縮し、残留TFAをトルエンと共蒸発させた。次いで、
未精製の生成物を逆相HPLC(方法B)によって精製して、対象の化合物を白色固体と
して得た(2.5mg、45%)。2つのジアステレオマーの混合物(トランス/シス2
:1)。ESI(MS)m/z=510.2[M+H]⁺

【0403】

実施例69

[[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-[
(3R,9aS)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-1,
4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-
8-イル]メタノン

(S)－(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)
(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(中間体5、37mg、
109μmol)およびDIPEA(23μL、131μmol)を1.1mLの乾燥THF
に分散させ、0℃に冷却した。2-ブロモ-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェ
ニル)エタン-1-オン(CAS141134-24-9、32mg、120μmol)
を0.3mLの乾燥THFに溶解し、溶液に10分間にわたって滴加した。室温で一晩攪
拌した後、反応物を再び冷却し、さらに6μLのDIPEAおよび0.3mLの乾燥THF
中の10mgの2-ブロモ-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-
オンを添加した。30分後、これを室温まで加温した。3.5時間後、これを水で希釈
し、EtOAcに2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮
し、シリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製
した。生成物を黄色の固体として単離した(28.8mg、50%)。ESI(MS)m
/z=523.2[M+H]⁺

【0404】

実施例73

(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)((9

a S) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メタノン

実施例 69 (10.9 mg、20.8 μmol) から出発して、実施例 68 について記載されるようにして、実施例 73 を調製した。3 時間後に反応が完了し、生成物を白色固体として得た (10.3 mg、97%)。ジアステレオマーのトランス/シス 3:1 の混合物。ESI (MS) $m/z = 507.2$ [M+H]⁺

【0405】

実施例 70

[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - [(9a S) - 3 - (6-ブromo-3-ピリジル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - メタノン

(9a S) - 3 - (5-ブromoピリジン-2-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン塩酸塩 (中間体 38、25 mg、74.7 μmol)、2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (中間体 29、24.3 mg、101 μmol) および HATU (38.3 mg、101 μmol) を 800 μL の DMF に溶解した。DIPEA (46 μL 、261 μmol) を添加し、反応物を室温で攪拌した。3 時間後、これを減圧濃縮し、分取 HPLC によって分離した。2.7 mg (6%) の所望の生成物を白色の凍結乾燥固体として得た。両方のジアステレオマーの混合物。ESI (MS) $m/z = 522.2$ [M+H]⁺

【0406】

実施例 71

[(3 S, 9a S) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル) - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1 S および 2-ブromo-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) エタン-1-オンから出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 71 を合成した。収量 203 mg、80.1%。ESI (MS) $m/z = 457.3$ [M+H]⁺

【0407】

実施例 74

3 - [(3 S, 9a S) - 8 - (2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン

((3 S, 9a S) - 3 - (2-(ベンジルオキシ) - 5-クロロピリジン-3-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (中間体 35 B、31.6 mg、59.8 μmol) を 1 mL の乾燥 DCM に溶解し、1 mL の TFA を滴下した。1.5 時間後、混合物を減圧濃縮し、EtOAc に溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した次いで、これをシリカクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0% ~ 10%) によって精製した。所望の生成物を橙褐色の固体として得た (19.3 mg、66%)。ESI (MS) $m/z = 438.2$ [M+H]⁺

【0408】

実施例 75

3 - [(3 R, 9a S) - 8 - (2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イル] - 5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン

((3 S, 9a S) - 3 - (2-(ベンジルオキシ) - 5-クロロピリジン-3-イル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (中間体 35 A、44.7 mg、84.6 μmol) を 1 mL の乾燥 DCM に溶解し、1 mL の TFA を滴下した。1.5 時間後、混合物を減圧濃縮し、EtOAc に溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した次いで、これをシリカクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0% ~ 10%) によって精製した。所望の生成物を橙褐色の固体として得た (19.3 mg、66%)。ESI (MS) $m/z = 438.2$ [M+H]⁺

mol) を 1.3 mL の乾燥 DCM に溶解し、1.3 mL の TFA を滴下した。1.5 時間後、混合物を減圧濃縮し、EtOAc に溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。次いで、これをシリカクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0% ~ 10%) によって精製した。所望の生成物を淡褐色の固体として得た (34.3 mg、93%)。ESI (MS) $m/z = 438.2 [M+H]^+$

【0409】

実施例 77

3-[(3R, 9aS)-8-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル]-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン

5-クロロ-3-((3R, 9aS)-オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル)ピリジン-2-オール 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (中間体 49、24 mg、62.5 μmol) および中間体 29 (24.5 mg、101 μmol) から出発して、実施例 70 に記載されるようにして、実施例 77 を調製した。分取 HPLC (方法 G) によって精製し、生成物を白色の凍結乾燥固体 (5.4 mg、14.6%) として得た。ESI (MS) $m/z = 492.2 [M+H]^+$

【0410】

実施例 83 および実施例 84

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)((3S, 9aS)-3-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8(1H)-イル)メタノンおよび(2-クロロ-3-メトキシフェニル)((3R, 9aS)-3-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8(1H)-イル)メタノン

5-クロロ-4-メチル-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン (中間体 39、130 mg、766 μmol) および中間体 1S (291 mg、0.92 mmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って実施例 83 および 84 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 83 (多い方の立体異性体、トランス)、黄色の固体、47 mg、ESI (MS) $m/z = 436.2 [M+H]^+$

実施例 84 (少量の立体異性体であるシス体は、トランス体を約 30% 含む)、黄色固体、25.8 mg (9.8%)、ESI (MS) $m/z = 436.2 [M+H]^+$

【0411】

実施例 89

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(3S, 9aS)-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]メタノン

3-(オキシラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (中間体 11、工程 a+b を参照のこと、72 mg、379 μmol) および中間体 1S (178 mg、530 μmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って、実施例 89 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 89 (多い方の立体異性体、トランス)、白色の凍結乾燥固体、5.3 mg (4.0%)、ESI (MS) $m/z = 457.2 [M+H]^+$

【0412】

実施例 90 および実施例 91

[(3R, 9aS)-3-(4-クロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル)-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノンおよび[(3R, 9aS)-3-(4-ク

10

20

30

40

50

ロロ-2-ピリジル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

4-クロロ-2-(オキシラン-2-イル) ピリジン (CAS 115548-57-7、90 mg、578 μmol) および中間体 1S (220 mg、694 μmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って実施例 90 および 91 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 90 (少量の立体異性体、シス)、淡褐色の固体、17.2 mg、ESI (MS) $m/z = 422.1$ [M+H]⁺

実施例 91 (多い方の立体異性体、トランス)、淡褐色の固体、18.7 mg、ESI (MS) $m/z = 422.1$ [M+H]⁺

[0413]

実施例 98

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [5-クロロ-4-(トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

5-クロロ-2-(オキシラン-2-イル) - 4-(トリフルオロメチル) ピリジン (中間体 40, 192 mg、859 μmol) および中間体 1S (353 mg、1.12 mmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って、実施例 98 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 98 (多い方の立体異性体、トランス)、白色の凍結乾燥固体、22.8 mg (9.1%) ESI (MS) $m/z = 490.2$ [M+H]⁺

[0414]

実施例 99

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [4-(トリフルオロメトキシ) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

2-(オキシラン-2-イル) - 4-(トリフルオロメトキシ) ピリジン (中間体 41, 218 mg、1.06 mmol) および中間体 1S (403 mg、1.28 mmol) から出発し、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って、実施例 99 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 99 (多い方の立体異性体、トランス)、淡黄色の凍結乾燥固体、51.1 mg (16%) ESI (MS) $m/z = 472.2$ [M+H]⁺

[0415]

実施例 101

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

5-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル) - 4-(トリフルオロメチル) ピリジン (中間体 42, 308 mg、1.49 mmol) および中間体 1S (508 mg、1.78 mmol) から出発して、実施例 53 および 54 について記載される手順に従って、実施例 101 を合成した。分取 HPLC による精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例 101 (多い方の立体異性体、トランス)、灰色がかった白色の凍結乾燥固体、30.6 mg (12.8%) ESI (MS) $m/z = 474.2$ [M+H]⁺

[0416]

実施例 104

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(3S, 9aS) - 3 - [5-クロロ-4-(ジフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] メタノン

5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(中間体43, 350 mg、1.53 mmol)および中間体1S(524 mg、1.84 mmol)から出発し、実施例53および54について記載される手順に従って、実施例104を合成した。分取HPLCによる精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例104(多い方の立体異性体、トランス)、灰色がかった白色の凍結乾燥固体、68.2 mg (14.1%) ESI (MS) $m/z = 472.2 [M+H]^+$
【0417】

実施例107

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(3S, 9aS)-3-(5-クロロ-4-ブromo-2-ピリジル)]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]メタノン

10

4-ブromo-5-クロロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(中間体44, 304 mg、908 μ mol、純度70%)および中間体1S(315 mg、1.22 mmol)から出発し、実施例53および54について記載される手順に従って、実施例107を合成した。分取HPLCによる精製により、2つのジアステレオマーを別々に得た。

実施例107(多い方の立体異性体、トランス)、灰色がかった白色の凍結乾燥固体、23 mg (8.4%) ESI (MS) $m/z = 502.1 [M+H]^+$
【0418】

実施例102

[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]メタノン

20

(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オクタヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン(中間体2, 26.5 mg、97.9 μ mol)、2-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸(中間体45, 33.5 mg、97.9 μ mol)およびDIPEA(56 μ L、323 μ mol)を1 mLの乾燥THFと混合し、0°Cに冷却した。0.2 mLの乾燥THF中のT3P(93 mgの50% wt/wt EtOAc溶液、147 μ mol)を10分間にわたって滴下した。20分後、これを室温まで加温した。30分後、これをEtOAcで希釈し、飽和重炭酸塩溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を黄色の固体として得た(30.5 mg、51%)。ESI (MS) $m/z = 527.2 [M+H]^+$

30

【0419】

実施例103

[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル]メタノン

40

中間体2(22.9 mg、84.6 μ mol)および3-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸(中間体46, 26 mg、102 μ mol)から出発して、実施例102に記載されるようにして、実施例103を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を白色の固体として得た(19.9 mg、37.4%)。ESI (MS) $m/z = 509.2 [M+H]^+$

【0420】

実施例105

4-[3-[(3R, 9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサ

50

ジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン

中間体2 (40 mg、148 μmol) およびリチウム2-クロロ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンゾエート(中間体47、37.8 mg、148 μmol) から出発して、実施例102に記載されるようにして、実施例105を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を灰色がかった白色の固体として得た(14.7 mg、17.2%)。ESI (MS) $m/z = 502.2$ [M+H]⁺

【0421】

実施例106

5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン

中間体2 (60 mg、222 μmol) および2-クロロ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)安息香酸(中間体48、55 mg、222 μmol) から出発して、実施例102に記載されるようにして、実施例106を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を白色の固体として得た(12.8 mg、10.8%)。ESI (MS) $m/z = 502.2$ [M+H]⁺

【0422】

実施例78

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-[2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン

中間体8 (33.8 mg、89.2 μmol) および2-フルオロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(中間体33、20 mg、89.2 μmol) から出発して、実施例102に記載されるようにして、実施例78を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を灰色がかった白色の固体として得た(14.7 mg、29.8%)。ESI (MS) $m/z = 510.2$ [M+H]⁺

【0423】

実施例80

4-[3-[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

中間体8 (23.3 mg、68.6 μmol) および2-クロロ-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(中間体34、17 mg、68.6 μmol) から出発して、実施例102に記載されるようにして、実施例80を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。化合物を灰色がかった白色の固体として得た(15.1 mg、31%)。ESI (MS) $m/z = 533.2$ [M+H]⁺

【0424】

実施例81

[(3R,9aS)-3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-[3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン

中間体8 (188 mg、554 μmol) および2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(中間体29、127 mg、528 μmol) から

10

20

30

40

50

出発して、実施例 102 に記載されるようにして、実施例 81 を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（DCM 中 MeOH 0%~10%）によって精製した。脱塩素した実施例 81 を副生成物として単離した（主な生成物は実施例 65 であった）。化合物を灰色がかった白色の固体として得た（23.2 mg、8.1%）。ESI（MS） $m/z = 492.3$ [M+H]⁺

【0425】

実施例 85

[(3S, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン

10

中間体 9（33.8 mg、99.5 μmol ）および 2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸（中間体 29、22.8 mg、94.8 μmol ）から出発して、実施例 102 に記載されるようにして、実施例 85 を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（DCM 中 MeOH 0%~10%）によって精製した。脱塩素した実施例 81 を副生成物として単離した（主な生成物は実施例 65 であった）。化合物を灰色がかった白色の固体として得た（6.9 mg、13.8%）。ESI（MS） $m/z = 526.2$ [M+H]⁺

【0426】

実施例 86

20

[(3S, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-オキサゾール-4-イル-フェニル]メタノン

中間体 9（41 mg、121 μmol ）および 2-クロロ-3-(オキサゾール-5-イル)安息香酸（中間体 32、27 mg、121 μmol ）から出発して、実施例 102 に記載されるようにして、実施例 86 を調製した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（DCM 中 MeOH 0%~10%）によって精製した。化合物を白色固体として得た（7 mg、11.4%）。ESI（MS） $m/z = 509.2$ [M+H]⁺

【0427】

実施例 97

30

[(3S, 9aS) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン

中間体 11（22 mg、76.3 μmol ）および 2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸（中間体 29、27.5 mg、91.6 μmol ）から出発して、実施例 102 に記載されるようにして、実施例 97 を調製した。未精製の生成物を逆相クロマトグラフィー（方法 B）によって精製した。化合物を白色固体として得た（8.2 mg、20.5%）。ESI（MS） $m/z = 511.2$ [M+H]⁺

【0428】

40

実施例 82

[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-[2-クロロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]メタノン

マイクロ波バイアルに、(2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)((3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル)メタノン（0.064 g、113 μmol 、未精製）、4-ブromo-1H-ピラゾール（18.2 mg、124 μmol ）、K

50

2 C O 3 (4 6 . 7 m g 、 3 3 8 μ m o l) を入れ、ジオキサン (1 . 5 m l) および水 (0 . 5 m l) と混合した。反応混合物を脱気し、ビス (ジー t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) (7 . 9 8 m g 、 1 1 . 3 μ m o l) を添加した。次いでこれを、1 1 5 ° C で 3 0 分間加熱した。反応混合物を 2 m l の飽和 N a H C O 3 に注ぎ入れ、E t O A c (2 × 5 m l) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、D C M 中 0 % ~ 1 0 % M e O H) によって精製した：所望の生成物 + 不純物の混合物 1 0 m g 。黄色の油状物を分取 H P L C (方法 B) によって精製して、生成物を白色の凍結乾燥粉末として得た (2 . 1 m g 、 3 %) 。E S I (M S) m / z = 5 0 6 . 3 1 [M - H] -

10

[0 4 2 9]

a) (3 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) ((3 R , 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メタノン

2 5 m l の二つ口フラスコ中、(3 R , 9 a S) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オクタヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - オール塩酸塩 (中間体 8 , 0 . 1 0 0 g 、 2 9 4 μ m o l) 、3 - ブロモ - 2 - クロロ安息香酸 (8 3 . 2 m g 、 3 5 3 μ m o l) および H A T U (1 3 4 m g 、 3 5 3 μ m o l) を D M F (3 m l) と混合して黄色の溶液を得た。D I P E A (1 1 4 m g 、 1 5 4 μ l 、 8 8 3 μ m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。

20

反応混合物を 5 m l の H 2 O に注ぎ、E t O A c (2 × 1 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c) によって精製した。生成物を無色の油状物として得た (1 3 2 m g 、 8 6 %) 。E S I (M S) m / z = 5 2 2 . 1 [M + H] +

[0 4 3 0]

b) (2 - クロロ - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ((3 R , 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メタノン

30

マイクロ波バイアル中で、ビス (ピナコラト) ジボロン (8 3 . 7 m g 、 3 3 0 μ m o l) 、(3 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) ((3 R , 9 a S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) メタノン (0 . 1 3 2 g 、 2 5 3 μ m o l) および酢酸カリウム (7 4 . 6 m g 、 7 6 0 μ m o l) をジオキサン (1 m l) に分散させ、脱気した。次いで、[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 (I I) (3 1 . 1 m g 、 3 8 μ m o l) を添加した。これを MW (マイクロ波) (1 0 0 、 6 0 分) で反応させた。次いで、これを水と混合し、E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c ; シリカゲル、D C M 中 0 % ~ 1 0 % M e O H) によって 2 回精製しようとしたが、両者は分離されなかった。したがって、未精製の生成物 (褐色の油状物、6 4 m g 、 4 4 . 5 %) を工程に直接使用した。E S I (M S) m / z = 5 6 8 . 3 [M + H] +

40

[0 4 3 1]

実施例 8 7

[3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 , 7 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン

(3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ

50

〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8(1H)-イル〕(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン(150mg、326 μ mol)を、9mLのDCMおよび4.5mLのTFAに溶解した。TES(420 μ L、2.61mmol)を添加し、赤みがあった混合物を密閉圧力バイアル内でアルゴン下、室温で攪拌した。2時間後、これを60℃まで加熱した。2日後、反応物を減圧濃縮し、EtOAcに注ぎ、飽和重炭酸塩溶液で洗浄し、フィルタにかけ、シリカに吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー(Hept:EtOAc 80:20~10:90)によって精製した。記載された除去後の生成物が主生成物であり、黄色の固体として得られた(40mg、28%)。ESI(MS)m/z=442.2[M+H]⁺

〔0432〕

(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8(1H)-イル)(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(中間体1、96mg、337 μ mol)およびDIPEA(65 μ L、371 μ mol)を2mLの乾燥THFに溶解し、氷浴で冷却した。1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-ブロモエタン-1-オン(88mg、345 μ mol)を1mLの乾燥THFに溶解し、溶液に10分間かけて滴下した。4時間後、これを減圧濃縮した。赤色の泡状物をEtOAcに溶解し、飽和重炭酸塩溶液、次いで、水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧濃縮した。化合物は、わずかに不純な黄色-金色の油湯状物として得られた。153mg。それを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

〔0433〕

実施例88

〔2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル〕-〔(3S, 9aS)-3-フルオロ-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕メタノン

(2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)((3R, 9aS)-3-ヒドロキシ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8(1H)-イル)メタノン(実施例65、16.7mg、31.8 μ mol)を0.7mLの乾燥DCMに溶解し、-78℃に冷却した。0.3mLの乾燥DCMに溶解したDAST(6.6mg、41.3 μ mol)を滴下した。40分後、白色の懸濁液を室温まで加温した。一晩攪拌した後、約20~30%の変換が認められたので、フラスコを再び-78℃に冷却し、0.2mLの乾燥DCM中のDAST(12mg、64 μ mol)を添加した。2時間後、これを室温まで加温した。それ以上の進行は認められなかったため、混合物を再び-78℃に冷却し、0.2mLの乾燥DCM中のDAST(19mg、95 μ mol)を添加した。40分後、これを室温まで加温した。2時間後、これを減圧濃縮し、飽和重炭酸塩溶液で希釈し、EtOAcに2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、次いで、シリカカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0%~10% MeOH)によって精製した。生成物をわずかに橙色の固体として得た(13.9mg、68%)。ESI(MS)m/z=528.2[M+H]⁺

〔0434〕

実施例92および実施例93

〔(3R, 9aS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-〔2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル〕メタノンおよび〔(3R, 9aS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-〔3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル〕

メタノン

(3R, 9aS) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール塩酸塩 (中間体10, 134mg、436 μ mol)、2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (中間体29, 100mg、416 μ mol) およびDIPEA (231mg、312 μ L、1.79mmol) を、3.5mLの乾燥THFと混合し、0℃に冷却した。1mLの乾燥THFに溶解したT3P (410mg、644 μ mol) を15分間にわたって滴下した。20分後、これを室温に加温し、1時間後、これを減圧濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM中MeOH 0%~10%) によって精製した。次いで、これを分取HPLC (方法B) によって精製して、2つの生成物を分離した。

実施例92 32.2mg (13.8%)、白色の凍結乾燥粉末、ESI (MS) m/z = 493.1 [M+H]⁺

実施例93 11.4mg (5.4%)、白色の凍結乾燥粉末、ESI (MS) m/z = 459.2 [M+H]⁺

【0435】

実施例94

[(9aS) - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] - 6, 7, 9, 9a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン (S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン (23mg、80.6 μ mol)、2-クロロ-3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (中間体29, 24.2mg、80.6 μ mol) およびDIPEA (42 μ L、242 μ mol) を0.6mLのDMSO-d6および0.2mLの乾燥THFに溶解し、0℃に冷却した。0.2mLの乾燥THF中のT3P (1.5当量、77mgの50% w/w EtOAc溶液) を滴下した。20分後、これを室温まで加温した。これは、凍結DMSOのために部分的に固体であったが、氷浴から取り出すとすぐに黄色溶液に変化した。翌朝、反応がまだ完了していなかったため、さらに20 μ L (1.5当量) のDIPEAおよび38mg (0.75当量) のT3Pを添加した。2時間後、これを飽和重炭酸塩溶液で希釈し、EtOAcに2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。逆相HPLC (方法B) により精製し、生成物を明るい黄色の固体として得た (7.5mg、18.3%)。ESI (MS) m/z = 508.2 [M+H]⁺ 【0436】

a) S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 1, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン

(3S, 9aS) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-オール塩酸塩 (中間体9, 130mg、383 μ mol) を5.3mLのTFAおよび10.6mLの乾燥DCMに溶解し、それにTES (183 μ L、1.15mmol) を添加し、黄色の溶液を室温で撹拌した。70℃で2.5日間加熱した後、明黄色の溶液を減圧濃縮し、1M HClで希釈し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。次いで、エーテル層を食塩水で逆抽出した。黄色の水溶液を4M NaOHで塩基性化し、塩化ナトリウムで処理し、過剰のEtOAcに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。生成物をネオニエローの固体として得た (24mg、22%)。所望の脱ヒドロキシル化生成物とは対照的に、脱水が起こり、不飽和生成物が得られた。ESI (MS) m/z = 286.2 [M+H]⁺

【0437】

実施例95および実施例96

10

20

30

40

50

[(3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン および [(3 S, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] メタノン

(2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル) ((3 R, 9 a S) - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1 H) -イル) メタノン (実施例 9 2、18 mg、36.5 μ mol) を 1 mL の乾燥 DCM に溶解した。2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (750 mg、506 μ l、6.57 mmol) および トリエチルシラン (12.7 mg、17.5 μ l、110 μ mol) を添加した。得られた無色の溶液を室温で 3 時間攪拌した。未精製の生成物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の物質を分取 HPLC (方法 B) によって精製した。

10

実施例 9 5、多い方の異性体 (トランス)、8.6 mg (49.4%)、白色の凍結乾燥粉末、ESI (MS) m/z = 477.1 [M+H]⁺

実施例 9 6、少量の異性体 (シス)、1.5 mg (8.6%)、白色の凍結乾燥粉末、ESI (MS) m/z = 477.2 [M+H]⁺

20

[0438]

実施例 100

3- [(3 R, 9 a S) - 8- [2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] - 6- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-2-オン

3- ((3 R, 9 a S) - 3-ヒドロキシオクタヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル) - 6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2 (1 H) -オン (中間体 12、15 mg、47 μ mol)、2-クロロ-3- (3-フルオロ-1 H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (中間体 29、12.5 mg、51.7 μ mol)、EDC 塩酸塩 (13.5 mg、70.5 μ mol) および HOBt-水和物 (8 mg、51.7 μ mol) を 0.6 mL の乾燥 DMF と混合し、DIPEA (25 μ l、141 μ mol) を添加した。黄色の混合物を室温で攪拌した。4.5 時間後、混合物を EtOAc で希釈し、飽和重炭酸塩溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。黄色の未精製の物質をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0%~10%) によって精製した。得られた固体はまだ純粋ではなく、逆相 HPLC (方法 B) によってさらに精製した。

30

生成物を淡黄色固体として得た (2.5 mg、9%)。ESI (MS) m/z = 542.2 [M+H]⁺

[0439]

40

実施例 109

4- [3- [(3 R, 9 a S) - 3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9 a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル] - 2-クロロフェニル] - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル

中間体 52 および 4-ブロモ-1 H-ピロール-2-カルボニトリルから出発して、実施例 127 に記載されるようにして、実施例 109 の合成を行った。分取 HPLC (方法 B) によって精製。収量 2.4 mg、4%。ESI (MS) m/z = 515.3 [M+H]⁺

[0440]

50

実施例 114

4-[3-[(3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-カルボニル]-2-クロロ-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(3-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロフェニル) ((3R, 9aS) -3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン (中間体 50、1 当量、50 mg)、(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.2 当量、16.5 mg)、炭酸カリウム (3 当量、41 mg) および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.1 当量、8 mg) を、0.9 ml のジオキサンおよび 0.1 ml の水と混合し、アルゴンで脱気し、マイクロ波 (115 °C、25 分) 中で反応させた。さらに 30 mg の (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ボロン酸および 30 μL の DIPEA を添加し、混合物を再び反応させた (115 °C、30 分)。反応はまだ完了していなかったが、ボロネートが再び消費されたので、さらに 40 mg の (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ボロン酸および 30 μL の DIPEA を添加し、混合物を再び反応させた (115 °C、30 分)。反応はまだ完了していなかったが、ボロネートが再び消費されたので、さらに 60 mg のボロン酸および 30 μL の DIPEA を添加し、混合物を再び反応させた (115 °C、30 分)。反応はまだ完了していなかったが、それにもかかわらず後処理を行った：これを EtOAc で希釈し、水で洗浄し、次いで、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。これをシリカカラムクロマトグラフィー (10 g、DCM 中 MeOH 0% ~ 10%) によって精製した。未精製の生成物を HPLC 精製 (方法 B) に供し、白色の固体として得た。(10 mg、19%) ESI (MS) m/z = 520.3 [M+H]⁺

【0441】

実施例 119

[(3R, 9aS) -3-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) エタン-1-オン (CAS 383-53-9) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 119 を合成した。収量 145 mg、78%。ESI (MS) m/z = 471.3 [M+H]⁺

【0442】

実施例 120

[(3R, 9aS) -3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタン-1-オン (CAS 63529-30-6) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 120 を合成した。収量 165 mg、82%。ESI (MS) m/z = 455.2 [M+H]⁺

【0443】

実施例 125

[(3R, 9aS) -3-(3-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブロモ-1-(3-ブロモ-5-クロロフェニル) エタン-1-オン (CAS 41011-01-2) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして

、実施例 125 を合成した。収量 119 mg、66%。ESI (MS) $m/z = 517.2 [M+H]^+$

【0444】

実施例 127

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル) メタノン

マイクロ波バイアル中で、(2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ((3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン (中間体 52、0.060 g、109 μ mol)、4-ブロモイソチアゾール (19.6 mg、120 μ mol)、 K_2CO_3 (45.1 mg、327 μ mol) をジオキサン (1.5 mL) および水 (250 μ L) と混合した。反応混合物を脱気し、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) ($APhOs_2PdCl_2$ 、7.71 mg、10.9 μ mol) を添加した。バイアルを密封し、80°Cで2時間加熱した。反応混合物を2 mLの飽和 $NaHCO_3$ に注ぎ入れ、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、DCM中0%~10% MeOH)によって精製し、未精製の生成物を得、これを分取HPLC(方法J)によってさらに精製した。最終的に、生成物を、4 mg (7%) の白色の凍結乾燥粉末として得た。ESI (MS) $m/z = 508.1 [M+H]^+$

【0445】

実施例 128

[(3R, 9aS) - 3 - (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) ((3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) メタノン (実施例 144、1当量、37 mg) を、室温で1 mLの乾燥DCMおよび0.5 mLのTFAに溶解した。TES (3当量、35 μ L) を添加し、黄色がかった溶液を40°Cで5時間、次いで室温で一晩攪拌した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(10 g、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。生成物を黄色の油状物として得た(28 mg、80%)。ESI (MS) $m/z = 441.2 [M+H]^+$

【0446】

実施例 129

[(3R, 9aS) - 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブromo-1-(2, 4-ジクロロフェニル)エタン-1-オン (CAS 2631-72-3) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 129 を合成した。収量 163 mg、82%。ESI (MS) $m/z = 473.2 [M+H]^+$

【0447】

実施例 130

[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-[2, 3, 4-トリフルオロフェニル]-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブromo-1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)エタン-1

10

20

30

40

50

－オン (CAS 1214345-02-4) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 130 を合成した。収量 109 mg、55%。ESI (MS) $m/z = 457.3$ [M+H]⁺

【0448】

実施例 131

[(3S, 9aS) -3- (4-ブロモ-5-メトキシ-2-チエニル) -3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブロモ-1- (4-ブロモ-5-メトキシチオフエン-2-イル) エタン-1-オン (CAS 882748-05-2) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 131 を合成した。HPLC、方法 J による精製、収量 22.6 mg、22%。ESI (MS) $m/z = 519.2$ [M+H]⁺

【0449】

実施例 136

3- [(3R, 9aS) -8- (2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) -3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イル] -6- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-2-オン

中間体 1S および 3- (2-ブロモアセチル) -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2 (1H) -オン (CAS 1000931-76-9) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 136 を合成した。HPLC、方法 B による精製、収量 10.4 mg、7.5%。ESI (MS) $m/z = 488.3$ [M+H]⁺

【0450】

実施例 137

[(3R, 9aS) -3- (3-クロロ-4-オキサゾール 5-イル-フェニル) -3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

((3R, 9aS) -3- (4-ブロモ-3-クロロフェニル) ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (実施例 110、0.075 g、150 μ mol)、オキサゾール (20.7 mg、300 μ mol、式: 2)、Pd (OAc)₂ (1.68 mg、7.5 μ mol)、炭酸カリウム (62.2 mg、450 μ mol)、ピバル酸 (6.13 mg、60 μ mol) および *tert*-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-テトラメチル- [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) ホスファン (7.21 mg、15 μ mol) を DMA (2 ml) に分散させ、脱気し、サーモブロック中で、110 °C で 2 時間加熱した。次いで、これを室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、DCM 中 0% ~ 10% MeOH) によって精製した。収量 29 mg、35%。ESI (MS) $m/z = 488.3$ [M+H]⁺

【0451】

実施例 139

[(3S, 9aS) -3- [2- (4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] -3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体 1S および 2-ブロモ-1- (2- (4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル) エタン-1-オン (CAS 937079-09-9) から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 139 を合成した。収量 68 mg、75%。ESI (MS) $m/z = 504.3$ [M+H]⁺

【0452】

実施例 141

10

20

30

40

50

〔(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(CAS 2003-10-3)から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例141を合成した。収量135mg、71%。ESI(MS) $m/z = 471.3$ [M+H]⁺

〔0453〕

実施例142

〔(3R, 9aS) - 3-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1-(2, 3-ジフルオロフェニル)エタン-1-オン(CAS 886762-77-2)から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例142を合成した。収量150mg、72%。ESI(MS) $m/z = 439.2$ [M+H]⁺

〔0454〕

実施例143

〔(3S, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)エタン-1-オン(CAS 14731-14-7)から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例143を合成した。収量124mg、70%。ESI(MS) $m/z = 470.3$ [M+H]⁺

〔0455〕

実施例144

〔(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)エタン-1-オン(CAS 193977-34-3)から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例144を合成した。収量58mg、36%。ESI(MS) $m/z = 457.2$ [M+H]⁺

〔0456〕

実施例145

〔(9aS) - 3-(4-フルオロ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8-イル〕-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

((9aS) - 3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ〔2, 1-c〕〔1, 4〕オキサジン-8(1H)-イル)(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン(実施例6、0.075g、155 μmol)、オキサゾール(21.4mg、310 μmol)、Pd(OAc)₂(1.74mg、7.75 μmol)、炭酸カリウム(64.3mg、465 μmol)、ピバル酸(6.33mg、7.2 μl 、62 μmol)およびジ-tert-ブチル(2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-テトラメチル-〔1, 1'-ビフェニル〕-2-イル)ホスフィン(tBuXPhos)(7.45mg、15.5 μmol)をDMA(2ml)に分散させ、脱気し、サーモブロック中で、110℃で2時間加熱した。次いで、これを室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、食塩水(×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィー（シリカゲル、20 g、DCM中0%~10% MeOH）によって精製した。収量38 mg、48%、淡褐色の油状物。ESI (MS) $m/z = 472.3$ [M+H]⁺ [0457]

実施例146

[(3S, 9aS) - 3 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体1Sおよび1 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-ブロモエタン-1-オン (CAS 54223-20-0) から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例146を合成した。収量118 mg、68%。ESI (MS) $m/z = 460.3$ [M+H]⁺

[0458]

実施例149

[(3R, 9aS) - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 3, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

[(3R, 9aS) - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (実施例142、50 mg、114 μmol) を室温で575 μl の乾燥DCMおよび262 μl のTFAに溶解した。TES (55 μl 、342 μmol) を添加し、黄色がかった溶液を45℃で2時間攪拌した。次いで、これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (10 g、DCM中MeOH 0%~10%)、および引き続いて分取HPLC (方法B) によって精製した。生成物を黄色の油状物として得た (20 mg、39%)。ESI (MS) $m/z = 423.2$ [M+H]⁺

[0459]

実施例150

[(3R, 9aS) - 3 - (2-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1 - (2-クロロフェニル) エタン-1-オン (CAS 5000-66-8) から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例150を合成した。収量128 mg、62%。ESI (MS) $m/z = 437.3$ [M+H]⁺ [0460]

実施例153

[(3R, 9aS) - 3-ヒドロキシ-3 - [2-メチル-6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

中間体1Sおよび2-ブロモ-1 - (2-メチル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) エタン-1-オン、ブロミド塩 (CAS 1377962-47-4) から出発して、実施例65に記載されるようにして、実施例153を合成した。収量63 mg、67%。ESI (MS) $m/z = 486.3$ [M+H]⁺

[0461]

実施例154

[(3R, 9aS) - 3 - (3-クロロ-5-オキサゾール-5-イル-フェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン

[(3R, 9aS) - 3 - (3-ブロモ-5-クロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7, 9, 9a-ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン (実施例125、91

10

20

30

40

50

mg、176 μmol) およびオキサゾール (24.3 mg、252 μmol) から出発して、実施例 145 に記載されるように合成を行った。黄色の油状物、収量 46 mg、51%。ESI (MS) $m/z = 504.3$ [M+H]⁺

【0462】

実施例 156

[(9aS)-3-[4-フルオロ-3-(1-メチルピロール3-イル)フェニル]-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

((9aS)-3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン(実施例 6、0.075 g、155 μmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール(32.1 mg、155 μmol)、 K_2CO_3 (64.3 mg、465 μmol)を、マイクロ波バイアル内でジオキサン(1.5 mL)および水(0.25 mL)と混合した。反応混合物を脱気し、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(11 mg、15.5 μmol)を添加した。反応物を80℃で2時間加熱し、次いで、2 mLの飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、 EtOAc (2×5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。未精製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、DCM中0%~10% MeOH)によって精製し、未精製の生成物77 mgを得、これを分取HPLC(方法B)によってさらに精製した。生成物を黄色の凍結乾燥粉末として得た。収量28 mg、36%。ESI (MS) $m/z = 484.4$ [M+H]⁺

【0463】

実施例 157

[(3S,9aS)-3-(3-ブromoイソオキサゾール-5-イル)-3-ヒドロキシー-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブromo-1-(3-ブromoイソオキサゾール-5-イル)エタン-1-オン(CAS 76596-54-8)から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 157 を合成した。収量13.6 mg、15%。ESI (MS) $m/z = 474.2$ [M+H]⁺

【0464】

実施例 160

[(3S,9aS)-3-ヒドロキシー-3-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)チアゾール-4-イル]-1,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

中間体1Sおよび2-ブromo-1-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)チアゾール-4-イル)エタン-1-オン(中間体70)から出発して、実施例 65 に記載されるようにして、実施例 160 を合成した。収量10 mg、19%。ESI (MS) $m/z = 517.3$ [M+H]⁺

【0465】

実施例 161 および 実施例 162

[(9aS)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]チアジン-8-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン

アルゴン下、25 mLのガラス管中で、THF(10 mL)中のS-((2S)-1-(2-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)-4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-2-イル)メチル)エタントリオート(100 mg、187 μmol)をメタノール中の25%ナトリウムメトキシド(121 mg、129 μL 、562 μmol)で処理した。黄色の混合物をアルゴン下、20~22℃で

1時間攪拌した。LCMSにより、1対のジアステレオマーとして所望の生成物が形成されたことが示された。反応混合物を酢酸エチルと水の間に分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固し、未精製の生成物を黄色の油状物として得た(95mg)。粗生成物をSFC、Reprosher 100 PEI、10% MeOHによって精製した。

実施例161、最初に溶出するジアステレオマー、23mg(26%)、ESI(MS) $m/z = 455.2 [M+H]^+$

実施例162、2番目に溶出するジアステレオマー、24mg(27%)、ESI(MS) $m/z = 455.2 [M+H]^+$

【0466】

a) (2-クロロ-3-メトキシフェニル) (4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン

2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)オキシラン(210mg、1.22mmol)および(S)-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(中間体1S、440mg、1.54mmol)を7mLのMeOHに溶解し、マイクロ波(120°C、60分)中で反応させた。これを減圧濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(70g、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製した。生成物を黄色の油状物として得た(206mg、37%)。ESI(MS) $m/z = 457.2 [M+H]^+$

【0467】

b) S-(((2S)-4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-1-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-2-イル)メチル)エタンチオエート

アルゴン下、25mLのガラス管中で、(2-クロロ-3-メトキシフェニル)(4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)メタノン(175mg、383μmol)をTHF(3.8mL)に溶解し、0°Cに冷却した。TEA(46.5mg、64μL、459μmol)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(48.2mg、32.8μL、421μmol)およびDMAP(4.68mg、38.3μmol)を加えた。氷浴を取り除き、攪拌を2時間続けた。次いで、反応混合物を減圧濃縮した。得られた物質を3mLのDMSOに再溶解し、チオ酢酸カリウム(58.1mg、509μmol)で処理した。反応混合物をアルゴン下、室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(3回)および食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、フィルタにかけ、濃縮した。未精製の生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100%ヘプタン~80% EtOAc/ヘプタン)によって精製し、所望の生成物を淡褐色の油状物として得た(110mg、50%)。ESI(MS) $m/z = 515.3 [M+H]^+$

【0468】

c) S-(((2S)-1-(2-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)-4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-2-イル)メチル)エタンチオエート

アルゴン下、25mLのガラス管中で、DCM(2.5mL)中のS-(((2S)-4-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-1-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-2-イル)メチル)エタンチオエート(110mg、213μmol)に塩化チオニル(76.2mg、46.7μL、640μmol)を添加した。混合物を氷浴で冷却し、ピリジン(67.5mg、69μL、854μmol)を0.5mLのDCM中に滴加した。反応物混合物を0~2°Cで20分間攪拌し、次いで1時間かけて室温まで加温し、最後に室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、2×10mLの水および食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮した。黄色の油状物と

10

20

30

40

50

して得られた生成物として得られた生成物を、次の工程で直接使用した（105mg、未精製）。ESI（MS） $m/z = 535.3$ [M+H]⁺

【0469】

実施例163

式（I）の化合物は、以下の組成の錠剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用し得る。

錠剤あたり

有効成分	200mg
微結晶セルロース	155mg
コーンスターチ	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	<u>20mg</u>
	425mg

10

【0470】

実施例164

式（I）の化合物は、以下の組成のカプセル剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用し得る。

カプセル剤あたり

有効成分	100.0mg
コーンスターチ	20.0mg
ラクトース	95.0mg
タルク	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5mg</u>
	220.0mg

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00

C S P

C 0 7 D 519/00 3 0 1

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

クーン, ベルント

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

リヒター, ハンス

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

オハラ, フィオン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

クロール, カールステン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

レッジアーニ, フローレ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

ビーダーマン, モーリス

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者

コサール, ミロスラフ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

審査官 安孫子 由美

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 4 0 3 6 7 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 1 0 1 5 8 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 4 6 3 1 8 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 8 7 8 6 3 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 9 9 6 3 3 (W O, A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 2 1 7 5 1 (J P, A)

REGISTRY(STN)[online], [検索日 2024.3.13] CAS登録番号 2307419-63-0, 2307414-36
-2, 2307410-83-7, 2307406-57-9, 2307399-63-7, 2307399-15-9, 2307398-78-1, 23073
96-97-8, 2307394-14-3, 2307377-28-0, 2307376-61-8, 2307370-64-3, 2307366-05-6,
2307363-01-3, 2307362-05-4, 2307356-33-6, 2307354-31-8, 2307354-25-0, 2307353-
85-9, 2307347-32-4(いずれも ED: 2019.05.12)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)