

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-530891
(P2010-530891A)

(43) 公表日 平成22年9月16日(2010.9.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 144	4C050
A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C072
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/4985	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 213 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-513438 (P2010-513438)
 (86) (22) 出願日 平成20年6月20日 (2008.6.20)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月21日 (2009.12.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/067632
 (87) 国際公開番号 W02008/157751
 (87) 国際公開日 平成20年12月24日 (2008.12.24)
 (31) 優先権主張番号 60/936,754
 (32) 優先日 平成19年6月21日 (2007.6.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/994,422
 (32) 優先日 平成19年9月19日 (2007.9.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/008,395
 (32) 優先日 平成19年12月19日 (2007.12.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

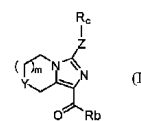
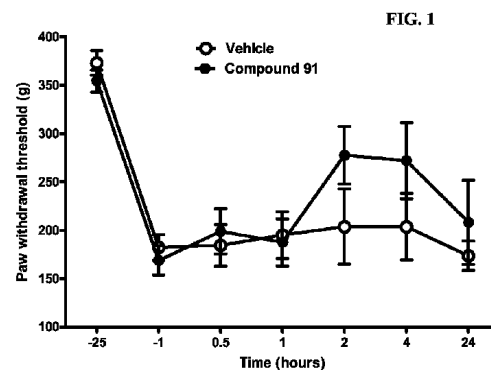
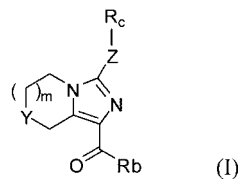
(71) 出願人 506041833
 カラ セラピューティクス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国, コネチカット州 06484, シェルトン, ワン パロット ドライブ
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (72) 発明者 ベケット, アール., ポール
 アメリカ合衆国, ニューヨーク州 10598, ヨークタウン ハイッ, エバーグリーン ストリート 2616

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換イミダゾ複素環

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の構造を有する置換イミダゾ複素環系化合物を提供する。式 I の化合物の薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物および立体異性体もまた提供される。この化合物は、カンナビノイド受容体の調節因子として、ならびにカンナビノイド受容体に関連する疾患および病状 (疼痛、炎症および痒症など) の予防および治療にとって有用である。



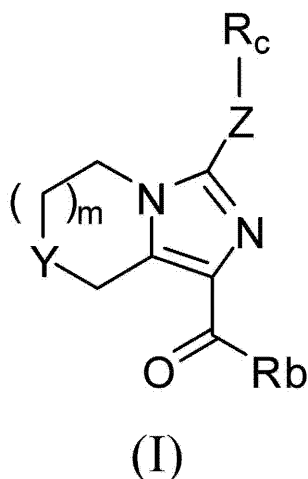
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物：

【化 1】



10

(式中、

Y は、 NR_a および $\text{N}^+ \text{R}_1 \text{R}_2 \text{X}^-$ からなる群から選択され、

20

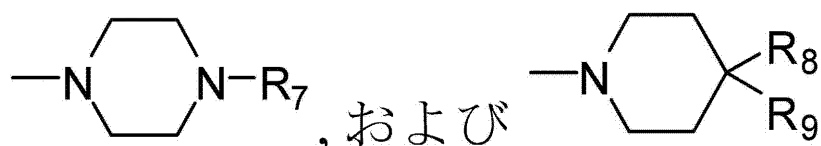
Z は、結合、 $-(\text{CH}_2)_p$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{CONH}-$ および $-\text{CO}-$ からなる群から選択され、

R_a は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、アリーール、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2 \text{R}_3$ 、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{CONR}_3 \text{R}_4$ 、 $-\text{CSNR}_3 \text{R}_4$ 、 $-\text{COOR}_3$ および $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_a のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロシクリルは、各々、独立にハロ、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、フェニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 - 4 個の置換基で任意に置換されており、

30

 R_b は、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、アリーール、 $-\text{NR}_5 \text{R}_6$ 、

【化 2】



からなる群から選択され、ここで R_b のアルキル、アルケニルおよびアリーールは、各々、独立に $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、アリーール、5員、6員、および7員のヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{NO}_2$ からなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されており、

40

R_c は、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、アリーール、5員、6員、7員、および8員の単環式ヘテロシクリル、9員、および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_c の $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルケニル、アリーール、5員、6員、7員、8員の単環式ヘテロシクリルならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルは、独立に $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハ

50

ロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 (A) (A') (A'') (A''') アリール、 (A) (A') (A'') (A''') ヘテロシクリル、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-COOR_{14}$ 、 SOR_{14} 、 SO_2R_{14} 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 COR_{14} 、 $CONR_{14}R_{15}$ および $NR_{15}COR_{16}$ からなる群から選択される 1 - 5 個の置換基で任意に置換されており、ここで (A) 、 (A') 、 (A'') および (A''') は各々独立に $-H$ および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択され、 (A) (A') (A'') (A''') ヘテロシクリルの各ヘテロシクリルは、独立に 5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリルならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、

10

R_1 および R_2 は各々独立に $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R_3 および R_4 は、一方または両方が存在する場合、各々独立に $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル、アリール、4 員、5 員、6 員、7 員および 8 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 R_3 および R_4 は、各々独立に、独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アシル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、ならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、オキソ、およびハロからなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されているが、ただし R_3 が SO_2R_3 である場合 R_3 は $-H$ ではなく、あるいは、 R_3 および R_4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって 4 員、5 員、6 員、7 員および 8 員のヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、

20

R_5 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され、ここで R_5 の前記アルキルおよびハロアルキルは、独立に $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ からなる群から選択される 1 - 4 個の置換基で任意に置換されており、

R_6 は、 $-H$ 、 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}OR_{11}COR_{13}$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリル、ならびに 9 員、10 員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_6 の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、 $-COR_{13}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ からなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されているか、あるいは、 R_5 および R_6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、ならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、 R_6 の前記ヘテロシクリル置換基は、独立に $-CONR_1R_2$ およびオキソからなる群から選択される 1 - 2 個の置換基で任意に置換されており、

30

R_7 は、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ 、 $-SO_2R_3$ 、ならびに 5 員、6 員および 7 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

40

R_8 および R_9 は、独立に $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、ならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ からなる群から選択されるか、あるいは、 (i) R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリールからなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されているヘテロシクリル環を形成するか、または (ii) R_8 および R_9 は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリールからなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されているシクロアルキルを形成し、

50

R_{10} は、-H および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択され、

R_{11} は、-H、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_{11} の前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールならびに5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ならびに5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、-OH、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、-NH₂、-グアニジノ、-CN、-NO₂、オキソ、-COOR₁₀、-CONR₈R₉、-SO₂NR₈R₉、-SR₁₀、-SOR₁および-SO₂R₁からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

R_{12} は、-H、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、

R_{13} は、-OR₁₀ および-NR₈R₉ からなる群から選択され、

R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、各々独立に-H、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R_{14} および R_{15} は、それらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、

X⁻ は、アニオン性対イオンであり、

m は1-3の整数であり、p は1-6の整数であり、かつq は0または1-4の整数であるが、

ただし R_c がヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは前記ヘテロシクリルの環の炭素原子を介して直接結合されている)

あるいはその薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物または立体異性体。

【請求項2】

m が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

m が2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記アニオン性対イオンがハロゲン化物イオンであり、

R_a が、-H、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロプロピル、-SO₂R₃、-COR₃、-CONR₃R₄、-CSNR₃R₄、-COOR₃ および-(CH₂)_p ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_a の前記アルキル、アリールおよび-(CH₂)_p ヘテロシクリルは、独立にハロ、-OH、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、アセチルおよびフェニルからなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

R_3 が、 $C_1 - C_5$ アルキル、シクロプロピル、アリールならびに5員、および6員のヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_3 の前記アリールは、-CN、-NO₂、ハロおよび-CF₃ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

m が1または2であり、p が0または1である、

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R_a が、-Hまたは $C_1 - C_4$ アルキル、4-フルオロフェニルスルホニル、および-(CH₂)_p ピリジニルからなる群から選択され、 R_a の前記アルキルがシクロプロピルで任意に置換されている、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R_a が-CH₃である、請求項1から請求項5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R_b が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、NR₅R₆、

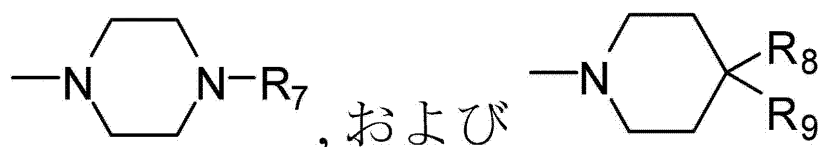
10

20

30

40

【化3】



からなる群から選択され、 R_b の前記アルキルがアリーールで任意に置換されており、

R_3 がアリーールであり、

R_5 が-Hであり、

R_6 が、 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、アリーールおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_6 の前記アルキル、シクロアルキル、アリーール、およびヘテロシクリルは、独立に- CH_3 、アリーール、八口および-OHからなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、 R_6 から形成されるヘテロシクリルは $-CONR_1R_2$ で任意に置換されており、

R_7 が、 $-COR_3$ および6員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_8 および R_9 が、独立に-H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_2 八口アルキル、 C_1-C_3 アルコキシアルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、 $-CONH_2$ 、5員および6員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_8 および R_9 の前記 C_1-C_4 アルキル、5員および6員のヘテロシクリルは、6員のヘテロシクリル、および1-2個の- CH_3 置換基からなる群から選択される置換基で任意に置換されているか、あるいは、 R_8 および R_9 は、一緒になって、カルボシクリル環またはヘテロシクリル環を形成し、前記カルボシクリル環またはヘテロシクリル環は、独立に- CH_3 、八口、オキソおよびアリーールからなる群から選択される1-2個の置換基で任意に置換されており、

R_{10} が、-Hおよび C_1-C_4 アルキルからなる群から選択され、

R_{11} が、-H、 C_1-C_5 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、アリーール、 C_1-C_4 アルキルアリーール、5員および6員の単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_{11} の前記アルキル、シクロアルキル、アリーール、およびヘテロシクリルは、独立に C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、アリーール、5員および6員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員の二環式ヘテロシクリル、八口、-OH、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ および $-SO_2NR_8R_9$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、かつ

m が1または2である、

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R_b が $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ である、請求項1から請求項3および請求項7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R_b が $-NHCHR_{11}CONR_8R_9$ である、請求項1から請求項3、請求項7および請求項8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R_b が $-NHCHR_{11}CONHCH_3$ である、請求項1から請求項3および請求項7から請求項9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R_b が $-NHCH(tBu)CONHCH_3$ である、請求項1から請求項3および請求項7から請求項10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R_c が、八口、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルケニル、アリーール、5員および6員の単環式ヘテロシクリルな

らびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_c の前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-COR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ および $-NR_{15}COR_{16}$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、 R_c の前記置換基の前記ヘテロシクリルは、5員、6員および7員のヘテロシクリルからなる群から選択され、かつ

m が1または2である、

10

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

Z が結合、 $-(CH_2)_p$ 、および $-CH=CH-$ からなる群から選択され、

R_c が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル、フェニルならびに5員および6員の単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_c の前記シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニルおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、および $-CN$ からなる群から選択される1-2個の置換基で任意に置換されており、 R_c の前記シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニルおよびヘテロシクリルは、さらなるハロ置換基でさらに任意に置換されている、請求項1から請求項3および請求項12のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項14】

Z が結合であり、 R_c がフェニルであり、前記フェニルが、独立にハロ、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ および $-CN$ からなる群から選択される置換基で任意に置換されており、前記フェニルはさらなる1-2個のハロ置換基で任意に置換されている、請求項1から請求項3および請求項12から請求項13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R_c が、フェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロ-4-プロモフェニル、2-フルオロ-5-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、2-フルオロ-3-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチル-5-クロロフェニル、2,4-ジフルオロ-5-クロロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチル-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-メチル-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニルおよび3-フルオロ-4-クロロフェニルからなる群から選択される、請求項1から請求項3および請求項12から請求項14のいずれか1項に記載の化合物。

30

40

【請求項16】

R_c が、フェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロ-4-プロモフェニル、2,4-フルオロ-5-クロロフェニル、および2,4,5-トリフルオロフェニルからなる群から選択される、請求項1から請求項3および請求項12から請求項15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

Z が結合であり、

50

R_c が、C₂ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₃ - C₈ シクロアルケニル、5員および6員の単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、R_c の前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルは、独立にC₁ - C₄ アルキル、-OCH₃、-CF₃、C₃ - C₆ シクロアルキル、ハロ、-OH、および-CNからなる群から選択される1 - 2個の基で任意に置換されている、請求項1から請求項3および請求項12から請求項13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R_c が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1,2-ジメチルプロピル、イソブチル、3,3-ジメチルブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピルエチル、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、2-メチルプロペン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-2-エン-2-イル、2-メチルプロペン-1-イル、1-ペンテン-1-イル、1-ヘキセン-1-イル、3-メトキシプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4,4,-ジフルオロシクロヘキシル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-イル、シクロヘキセン-1-イル、4-メチルシクロヘキセン-1-イル、4-tert-ブチル-シクロヘキセン-1-イル、シクロヘプチル、シクロヘプテン-1-イル、チオフエン-3-イルエチルおよび2-(チオフエン-3-イル)エテン-1-イルからなる群から選択される、請求項1から請求項3、請求項12、請求項13および請求項17のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

【請求項19】

R_c が、ジヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、ジヒドロピラン-4-イル、ペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、3,4-ジヒドロペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、3-フルオロ-ピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、チオフエン-2-イル、チオフエン-3-イル、4-メチルチオフエン-3-イル、フラン-2-イル、5-メチルフラン-2-イル、フラン-3-イル、チアゾール-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾチオフエン-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルおよび2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシソール-6-イルからなる群から選択される、請求項1から請求項3、請求項12、請求項13および請求項17のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項20】

化合物(1)-(607)からなる群から選択される、請求項1から請求項19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

請求項1から請求項20のいずれか1項に記載の化合物と、薬理的に許容できる希釈剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項22】

哺乳類の被験者におけるカンナビノイド受容体に関連する疾患または病状の予防方法または治療方法であって、前記被験者に請求項1に記載の化合物を投与することを含み、前記カンナビノイド受容体に関連する疾患または病状が、疼痛、炎症、免疫調節、そう痒症、肥満および異常破骨細胞形成からなる群から選択される、方法。

40

【請求項23】

前記疼痛が、神経因性疼痛、体性痛、内臓痛、皮膚痛覚、眼痛、耳の痛み、糖尿病性疼痛、炎症性疼痛、炎症性腸疾患または過敏性大腸症候群に関連する疼痛、癌性の突発痛、転移による癌性疼痛、痛覚過敏、ウイルス誘発性疼痛、および化学療法誘発性疼痛からなる群から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記化合物が哺乳類のカンナビノイド受容体に結合する、請求項1から請求項20のいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 25】

前記哺乳類のカンナビノイド受容体がヒトカンナビノイド受容体である、請求項 1 から請求項 20 および請求項 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

前記カンナビノイド受容体が CB1 受容体および CB2 受容体からなる群から選択される、請求項 1 から請求項 20、および請求項 24 から請求項 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

前記カンナビノイド受容体が CB2 受容体である、請求項 1 から請求項 20、および請求項 24 から請求項 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 28】

CB2 受容体に対して、約 0.1 nM - 約 10 nM の範囲の EC₅₀ を有する、請求項 1 から請求項 20、および請求項 24 から請求項 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

CB2 受容体に対して、約 10 nM 超 - 約 100 nM の範囲の EC₅₀ を有する、請求項 1 から請求項 20、および請求項 24 から請求項 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

CB2 受容体に対して、約 100 nM 超 - 約 10 μM の範囲の EC₅₀ を有する、請求項 1 から請求項 20、および請求項 24 から請求項 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

カンナビノイド受容体の調節によって寛解する疾患または病状の予防または治療のための医薬の製造における使用のための請求項 1 から請求項 21 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物。

20

【請求項 32】

前記カンナビノイド受容体に関連する疾患または病状が、疼痛、炎症、免疫調節、そう痒症、肥満および異常破骨細胞形成からなる群から選択される、請求項 31 に記載の化合物または組成物。

【請求項 33】

前記疼痛が、神経因性疼痛、体性痛、内臓痛、皮膚痛覚、眼痛、耳の痛み、糖尿病性疼痛、炎症性疼痛、炎症性腸疾患または過敏性大腸症候群に関連する疼痛、癌性の突発痛、転移による癌性疼痛、痛覚過敏、ウイルス誘発性疼痛、および化学療法誘発性疼痛からなる群から選択される、請求項 32 に記載の化合物または組成物。

30

【請求項 34】

前記カンナビノイド受容体に関連する疾患または病状が、癌、多発性硬化症、骨粗鬆症、アルツハイマー病、肝臓病および糖尿病からなる群から選択される、請求項 31 に記載の化合物または組成物。

【請求項 35】

前記組成物が、静脈内投与、経皮投与、経粘膜投与、鼻腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与または局所投与に適したものである、請求項 31 から請求項 34 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2007年6月21日出願の米国仮出願第60/936,754号、2007年9月19日出願の同第60/422,754号および2007年12月19日出願の同第61/008,395号の利益を主張する。これらの仮出願の明細書を、参照によりその全体を本願明細書に援用する。

【0002】

本発明は、置換イミダゾ複素環に関し、より具体的には置換テトラヒドロイミダゾ [1

50

、5 - a] ピラジンおよび置換テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン化合物、ならびにカンナビノイド受容体に関連する疾患、障害および病状（疼痛、炎症およびそう痒症など）の予防および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

マリファナ由来の化合物⁹ - テトラヒドロカンナビロール（⁹ - T C）などの旧知のカンナビノイドは、G - タンパク質共役型受容体（GPCR）のファミリーの特異的なメンバーとの相互作用を通してその薬理作用をもたらす。これまで、次の2つのカンナビノイド受容体がクローン化され特性解析されている：哺乳類の脳で、およびより少ない程度ではあるが末梢組織で見いだされる受容体であるCB1；ならびに主に末梢組織で、特に免疫系の細胞で見いだされる受容体であるCB2。内在性カンナビノイドとして知られる、これらのカンナビノイド受容体に対するいくつかの内在性リガンドは、同定されている。総説として、非特許文献1を参照。

10

【0004】

これらのカンナビノイド受容体の一方または両方の調節因子である化合物は、ヒトにおいて治療上の恩恵があり得る様々な薬理作用を生み出すことが示されている（例えば、非特許文献2；非特許文献3を参照のこと）。このカンナビノイド受容体調節因子は、作動薬、逆作動薬またはニュートラルアンタゴニストであることができ、そして同じ（オルソステリックな（orthosteric））部位で内在性リガンドとして相互作用してもよく、または異なる（アロステリックな）部位で相互作用してもよい。

20

【0005】

脳におけるCB1受容体の活性化は、⁹ - THCおよび他の中枢作用性のカンナビノイドリガンドに関連する望ましくない向精神作用を媒介すると考えられている。結果として、CB2受容体に対する高い親和性および選択性を有する化合物を開発することに関心を持たれ続けている（例えば、非特許文献4を参照）。CB2受容体作動薬は、神経因性疼痛および炎症性疼痛の前臨床モデルで有効性をすでに示し、そして癌、多発性硬化症、骨粗鬆症、アルツハイマー病、肝臓病および糖尿病での応用例も見出すかも知れない（非特許文献5およびその中で引用される参考文献）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0006】

【非特許文献1】Hanus, L.O., 「Discovery and isolation of anandamide and other endocannabinoids」、Chem. Biodivers., 2007年、第8巻、1828 - 41頁

【非特許文献2】Mackie, K., 「Cannabinoid receptors as therapeutic targets」、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2006年、第46巻、101 - 122頁

【非特許文献3】Pertwee, R.G., 「The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids」、AAPS J., 2005年、第7巻、E625 - 654頁

40

【非特許文献4】Raitio, K.H., 「Targeting Cannabinoid CB2 Receptor: Mutations, Modelling and Development of selective CB2 ligands」、Curr. Med. Chem., 2005年、第12巻、1217 - 37頁

【非特許文献5】Mackie, K.; Ross RA, 「CB2 cannabinoid receptors: new vistas」、Br. J. Pharmacol., 2008年、第153巻、177 - 78頁

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

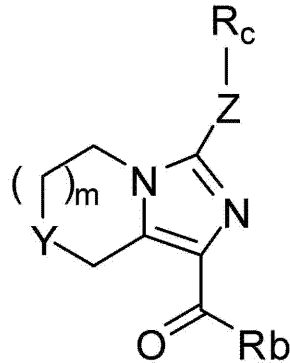
より大きい受容体選択性、改良された薬物様の特性を呈し、そしていくつかの適応症に対しては、末梢に限定され中枢神経系（CNS）に対しては低いまたは最小の効果をもたらす新しいCB2リガンドを同定するというニーズが引き続き存在している。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式Iの構造を有する化合物：

【化1】



式 I

ならびに式Iの化合物の薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物および立体異性体を提供する。

【0009】

式Iの化合物の立体異性体の混合物もまた提供される。

【0010】

式Iの化合物において、YはNR_aまたはN⁺R₁R₂X⁻（式中、X⁻はアニオン性対イオンである）であり、mは1、2または3に等しい整数であり、Zは結合、または-(CH₂)_p、-CH=CH-、-C=C-、-CONH-および-CO-（式中、pは1-6の整数である）から選択される二価の連結基である。

【0011】

ラジカルR_aは、水素、1-8個の炭素原子を有するアルキル、アルケニルおよびアルキニル（各々3-6の炭素原子を有する）；アリール；シクロアルキルまたはシクロアルケニル（各々3-8個の環炭素原子を有する）；-SO₂R₃（ただしR_aが-SO₂R₃である場合、R₃は水素ではない）、-COR₃、-CONR₃R₄、-CSNR₃R₄、-COOR₃、および-(CH₂)_q-ヘテロシクリル（式中、qは0または1-4の整数である）から選択される。R_aのアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリル部分は、各々、独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、-COR₃、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、1-6個の炭素原子を有するアルキル、1-4個の炭素原子を有するアルコキシ、3-8個の環炭素原子を有するシクロアルキルおよびフェニルから選択される1-4個の基で任意に置換されている。

【0012】

置換基R₁およびR₂は、各々独立に1-4個の炭素原子を有するアルキルである。

【0013】

置換基R₃およびR₄は、いずれかまたは両方が存在する場合、各々独立に水素、1-6個の炭素原子を有するアルキル、3-6個の炭素原子を有するアルケニル、3-6個の炭素原子を有するアルキニル、3-8個の環炭素原子を有するシクロアルキル、3-8個の環炭素原子を有するシクロアルケニル、アリールおよび4員、5員、6員、7員、8員および9員のヘテロシクリルから選択される。各R₃およびR₄は、独立に1-6個の炭

10

20

30

40

50

素原子を有するアルキル、1 - 6 個の炭素原子を有するハロアルキル、3 - 8 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、1 - 4 個の炭素原子を有するアシル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、オキソ、およびハロから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されている。あるいは、 R_3 および R_4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のヘテロシクリル部分を形成する。

【0014】

ラジカル R_b は式 I のカルボニルを介して結合され、かつ 1 - 8 個の炭素原子を有するアルキル、2 - 8 個の炭素原子を有するアルケニル、アリール、 $-NR_5R_6$ 、 $4-R_8$ 、 $4-R_9$ 、置換ピペリジンおよび $4-R_7$ 、置換ピペラジンから選択され、ここで R_b のアルキル、アルケニルおよびアリールは、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、2 - 4 個の炭素原子を有するアルケニル、3 - 6 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、5 員、6 員および 7 員のヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノおよびニトロから選択される 1 - 3 個の基で任意に置換されている。

10

【0015】

置換基 R_5 は、水素、1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル鎖および 1 - 4 個の炭素原子を有するハロアルキルから選択され、ここでこのアルキルおよびハロアルキルは、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシル、アミノおよびシアノから選択される 1 - 4 個の置換基で任意に置換されている。

20

【0016】

置換基 R_6 は、以下の、水素、 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、1 - 8 個の炭素原子を有するアルキル、3 - 10 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、アリールならびに 4 員、5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリルならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリルから選択され、ここでこのアルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、 $-シアノ$ 、ニトロ、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、1 - 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、 $-COR_{13}$ 、 $-SO_2R_{11}$ および $-SO_2NR_8R_9$ から選択される 1 - 5 個の置換基で任意に置換されている。

30

【0017】

あるいは、 R_5 および R_6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 5 員、6 員、7 員もしくは 8 員の単環式ヘテロシクリル、または 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロシクリルを形成することができ、 R_5 および R_6 から形成されるこのヘテロシクリルは、独立に $-CONR_1R_2$ および オキソから選択される 1 - 2 個の置換基で任意に置換されている。

【0018】

置換基 R_7 は、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ 、 $-SO_2R_3$ 、および 5 員、6 員および 7 員のヘテロシクリルから選択される。

40

【0019】

置換基 R_8 および R_9 は、独立に水素、1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するハロアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、2 - 4 個の炭素原子を有するアルケニル鎖、3 - 6 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミド、アミノ、シアノまたはニトロから選択される。2 つの選択肢、 R_8 および R_9 のうちの第 1 のものは、それらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクリル環を形成し、このヘテロシクリル環は、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、ハロ、オキソおよびアリールから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されている。2 つの選択肢、 R

50

8 および R_9 のうちの第 2 のものは、それらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素環を形成し、この炭素環は、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、ハロ、オキソおよびアリールから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されている。

【0020】

置換基 R_{10} は、水素および 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキルから選択される。

【0021】

置換基 R_{11} は、水素、1 - 8 個の炭素原子を有するアルキル、2 - 6 個の炭素原子を有するアルケニル、2 - 4 個の炭素原子を有するアルキニル鎖、3 - 10 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリルならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリルから選択され、ここで R_{11} のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、3 - 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、グアニジノ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SOR_1$ および $-SO_2R_1$ から選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されている。

10

【0022】

置換基 R_{12} は、水素、1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、および 1 - 4 個の炭素原子を有するヒドロシアルキルから選択される。

20

【0023】

置換基 R_{13} は、 $-OR_{10}$ および $-NR_8R_9$ から選択される。

【0024】

ラジカル R_c は、ハロ、1 - 6 個の炭素原子を有するアルキル、2 - 6 個の炭素原子を有するアルケニル、2 - 6 個の炭素原子を有するアルキニル、3 - 10 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、3 - 8 個の環炭素原子を有するシクロアルケニル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アリール、5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリル、ならびに 9 員、および 10 員の二環式ヘテロシクリルから選択され、 R_c のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、1 - 4 個の炭素原子を有するハロアルキル、1 - 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ、3 - 6 個の環炭素原子を有するシクロアルキル、3 - 6 個の炭素原子を有するシクロアルケニル、4 - 8 個の炭素原子を有するシクロアルケニル、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、(A) (A') (A'') (A''') アリール、(A) (A') (A'') (A''') ヘテロシクリル、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOR_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ および $-NR_{15}COR_{16}$ から選択される 1 - 5 個の置換基で任意に置換されており、ここで (A)、(A')、(A'') および (A''') は、各々独立に水素および 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキルから選択され、かつ (A) (A') (A'') (A''') ヘテロシクリルの各ヘテロシクリルは、独立に 5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリルならびに 9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリルから選択される。

30

40

【0025】

置換基 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、各々独立に水素または $C_1 - C_4$ アルキルであるか、あるいは、置換基 R_{14} および R_{15} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 5 員、6 員、7 員および 8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員および 10 員の二環式ヘテロシクリル環を形成する。

【0026】

式 I において、 R_c がヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリル部分の環炭素原子は直接 Z に結合され、または Z が結合である場合は、Z が結合されているイミダゾリル

50

炭素原子に結合されている。

【0027】

本発明の式 I の化合物の多くの実施形態は、カンナビノイド受容体のリガンドとしてのそれらの活性およびこれらの受容体への結合の生物学的な帰結に関連する有用な特性を示す。

【0028】

本発明の特定の実施形態では、式 I の化合物は、1 以上のカンナビノイド受容体（例えば CB 1 および CB 2 であるが、これらに限定されない）に結合する。かかる化合物は、特定のカンナビノイド受容体に対する作動薬、部分作動薬または逆作動薬として分類することができるものを含み、特定の実施形態ではこれらの化合物は CB 1 受容体に対してよりも CB 2 受容体に対して選択性を示す。1 つの態様では、このカンナビノイド受容体は、ヒトカンナビノイド受容体（ヒト CB 1 受容体またはヒト CB 2 受容体であってよく、これらを挙げるができるがこれらに限定されない）などの哺乳類のカンナビノイド受容体である。

10

【0029】

本発明はまた、CB 2 に関連および / または CB 1 に関連する疾患または病状の予防および治療のために有用な医薬組成物をも提供する。この医薬組成物は、式 I の化合物と、薬理的に許容できるピヒクル、希釈剤、賦形剤または担体とを含む。

【0030】

本発明はさらに、式 I の化合物またはその薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、または立体異性体の混合物を投与することによる、CB 2 に関連する疾患または病状の予防方法または治療方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物またはその薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を投与することによる、CB 2 に関連および / または CB 1 に関連する疾患、障害または病状の予防方法または治療方法を提供する。かかる CB 2 に関連する疾患または病状ならびに CB 1 に関連しかつ CB 2 に関連する疾患、障害および病状としては、疼痛および炎症が挙げられるが、これらに限定されず、ここでかかる疼痛は、炎症性疼痛、内臓痛、神経因性疼痛または痛覚過敏であることができる。これらの種類の疼痛の各々は、急性痛または慢性痛として現れ得る。

20

【図面の簡単な説明】

30

【0031】

【図 1】フロインド完全アジュバント (CFA) 注入後 24 時間にわたる、CFA の肢内投与後の肢の逃避反応の閾値 (グラム単位) に対する、化合物 91 の腹腔内投与の抗痛覚過敏効果を、ピヒクルのみの場合と比較して示す図である。

【図 2】3 mg / kg、10 mg / kg および 30 mg / kg の用量で皮下投与された化合物 317 および化合物 366 についての、酢酸によって誘導されるマウスのライジング (w r i t h i n g) の障害の用量応答を示す図である。

【図 3 A】カラゲナンによって誘導されるラットの過敏症の障害の用量応答を示す図である。3 mg / kg、10 mg / kg および 30 mg / kg の用量で皮下投与された化合物 317。

40

【図 3 B】カラゲナンによって誘導されるラットの過敏症の障害の用量応答を示す図である。1 mg / kg、3 mg / kg および 10 mg / kg の用量で経口投与された化合物 366。

【図 4】3 mg / kg、10 mg / kg および 30 mg / kg で経口投与された化合物 317 および化合物 366 についてのラットの神経因性疼痛モデルにおける用量応答を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

以下の定義によって、本願明細書で使用される列挙された用語の意味が明らかになる。

【0033】

50

アルキルは、特定された数の炭素原子を有する飽和の分枝鎖または直鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。従って、用語アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチルを含むが、これらに限定されない。1 - 6 個の炭素原子の鎖はまた、本願明細書においては同義的に $C_1 - C_6$ アルキルと表され；3 - 6 個の炭素原子の鎖は、あるいは $C_3 - C_6$ アルキルとして表され得る、などである。

【0034】

アルケニルは、2 炭素原子間の二重結合を少なくとも1つ有する分枝鎖または直鎖の炭化水素ラジカルを指す。アルケニル置換された窒素において、その不飽和炭素原子は直接その窒素原子に結合され得ない、すなわち少なくとも1つの不飽和炭素 ($-CH_2-$ または $-CR'R''-$) がその窒素原子と最近接不飽和炭素原子との間に介在しなければならないことに留意されたい。

10

【0035】

アルキニルは、2 炭素原子間の三重結合を少なくとも1つ有する分枝鎖または直鎖の炭化水素ラジカルを有する。アルキニル置換された窒素において、その不飽和炭素原子は直接その窒素原子に結合され得ない、すなわち少なくとも1つの不飽和炭素 ($-CH_2-$ または $-CR'R''-$) がその窒素原子と最近接不飽和炭素原子との間に介在しなければならないことに留意されたい。

【0036】

ハロアルキルは、1 以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。このハロゲン原子は、2 以上のハロゲン原子を有するハロアルキル基が例えば、2 - フルオロ、2 - クロロエチルなどの混合ハロアルキル、またはペルハロ (トリフルオロメチルなど) であることができるように、各々独立に選択される。

20

【0037】

アルコキシは、 $(\text{アルキル})_a - O - (\text{アルキル})_b$ 置換基 (式中、*a* は 0 または整数であり、*b* は整数であり、アルキル基は上で定義したとおりである) を指す。従って、例えばアルコキシは $-O-$ メチル、 $O-$ エチル、 $-O-$ プロピル、 $-(CH_2)_a O-$ メチル、 $-(CH_2)_a O-$ エチル、 $-(CH_2)_a - O-$ プロピルであることができるが、これらに限定されない。

【0038】

シクロアルキルは、飽和の単環式、多環式または架橋した炭化水素環系ラジカルもしくは連結基を指す。置換シクロアルキル環では、この置換基は環炭素原子に結合され、水素原子を置き換える。用語 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルは、本願明細書においては、3 - 10 個の炭素原子を有する環、またはより多くの炭素原子のうち3つの炭素原子の環であってその残りの炭素原子はその環の1以上のアルキル置換基を形成するものを表すために使用される。同様に、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルは、飽和または部分不飽和の炭素環を表すが、示された数の炭素原子のすべてが環炭素原子であるということは必ずしもない。シクロアルキルとしては、典型的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、 C_{10} シクロアルキルは、10 個の示された炭素原子のうち7個が7員の二環式炭素環を形成し、残りの3個がメチル置換基を形成する 1, 3, 3 - トリメチルピシクロ [2.2.1] ヘプチルを含む。

30

40

【0039】

シクロアルケニルは、2 炭素原子間の二重結合を少なくとも1つ有する部分不飽和の単環式、多環式または架橋した炭化水素環系ラジカルもしくは連結基を指す。置換シクロアルケニル環では、この置換基は環炭素原子に結合され、水素原子を置き換える。用語 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニルは、本願明細書においては、3 - 10 個の炭素原子を有する環、またはより多くの炭素原子のうち3つの炭素原子の環であってその残りの炭素原子はその環の1以上のアルキル置換基を形成するものを表すために使用される。同様に、 $C_3 - C_7$ シクロアルケニルは、部分不飽和炭素環を表すが、示された数の炭素原子のすべてが環炭素原子であるということは必ずしもない。シクロアルケニルとしては、典型的には

50

、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環炭素原子が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられている、飽和、部分不飽和または不飽和の単環式、多環式または架橋した炭化水素環系ラジカルもしくは連結基を指す。ヘテロシクリル環系はさらに、1、2、3または4個の窒素環原子を有する環系、または0、1、2または3個の窒素環原子および1つの酸素または硫黄環原子を有する環系を含む。この複素環式環系は、1つのヘテロ原子は窒素でありかつ他は窒素、酸素および硫黄から選択される、2以上の環ヘテロ原子を含むことができる。ヘテロシクリルラジカルは、1つの炭素または窒素環原子から1つの水素原子を取り除くことによって誘導される。ヘテロシクリルとしては、フリル、チエニル、2H-ピロール、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、ピロリル、1,3-ジオキサニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピリジニル、ペリジニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チエニル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル(naphtyridinyl)、プテリジニル、キヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

ヘテロシクリルは、本願明細書で使用する場合、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルなどの芳香族複素環をも含み、かつそれらは任意にアルキルによって置換されていてもよい。アリールアルキルは、 $C_1 - C_4$ アルキル基の末端炭素原子に結合した任意に置換されたアリール基を指す。本願明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」はまた、一方または両方の環が複素環式である二環式ヘテロシクリルラジカルを包含し、この例としては、例えばイミダゾピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチオフエニル、およびキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

アリールは、6、8、10または14個の炭素原子を有する不飽和の、電子共役した単環式または多環式の炭化水素環系ラジカルもしくは連結基を指す。アリールラジカルは、1つの炭素環原子から1つの水素原子を取り除くことによって誘導される。アリールとしては、フェニル、ナフタレニル、アズレニル、アントラセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

アミノスルホニルアルキルは、式 - $NHSO_2$ - アルキルのラジカルを指す。

【0044】

スルホニルアミノアルキル - は、式 - SO_2NH - アルキル - の連結基または式 - SO_2N (アルキル) $_2$ のラジカルを指す。

【0045】

アルキルカルバモイルは、式 - アルキル - $C(O)NH$ - の連結基または式 - アルキル - $C(O)NH_2$ のラジカルを指す。

【0046】

カルバモイルアルキルは、式 - $NHC(O)$ - アルキル - の連結基または式 - $NHC(O)$ - アルキルのラジカルを指す。

10

20

30

40

50

【0047】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。

【0048】

カルボキシルは、式 - COOH のラジカルを指す。

【0049】

ヒドロキシルは、式 - OH のラジカルを指す。

【0050】

シアノは、式 - C N のラジカルを指す。

【0051】

オキソは、酸素原子が二重結合されている式 = O のラジカルを指す。

10

【0052】

アミノは、式 - NH₂ のラジカルまたは式 - NH - を有する連結基を指す。

【0053】

アミノアルキルは、式 - NH - アルキルまたは - N (アルキル)₂ のラジカルを指す。

【0054】

本願明細書で使用する場合、用語である化合物 (compound)、塩 (salt)、多形 (polymorph)、異性体 (isomer)、溶媒和物 (solvate) は、同義的に複数形 (すなわち、化合物 (compounds)、塩 (salts)、多形 (polymorphs)、異性体 (isomers) および溶媒和物 (solvates)) で呼ばれる。

20

【0055】

本発明の化合物は、種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、1以上の不斉中心を含むことができる。これらの不斉中心は (R) 配置または (S) 配置で存在してよく、その結果、ラセミ混合物および / またはジアステレオマー混合物を生じてよい。部分飽和環または完全飽和環上の置換基もまた、 cis 体または trans 体のいずれかで存在してよい。本願明細書に記載または例示される化合物のすべてのかかる配置 (鏡像異性体およびジアステレオマーを含む) は、本発明の範囲内にあることが企図される。本発明の化合物はまた、個々の立体異性体として、または様々な比の混合物 (例えば、鏡像異性体が富化された化合物、またはラセミ化合物) として存在することができる。当該化合物の鏡像異性体混合物は、当該技術分野で公知の標準的な精製および / または分離技法によって部分的にまたは完全に分割されてもよく、この技法としてはキラルクロマトグラフィ (例えばキラル誘導体化された固相)、ジアステレオマー塩 (例えば酒石酸塩またはカンファースルホン酸塩) の形成および分離、または酵素による分離が挙げられるが、これらに限定されない。ジアステレオマー混合物は、その物理的差異および / または化学的差異に基づき当該技術分野で周知の技法によって、または上記の方法により分離することができる。

30

【0056】

本願明細書では、式 I の化合物の塩は、その化合物と有機または無機の対イオン (1種または複数種) との複合体を指す。例えば、 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use ; Stahl P. H. , Wermuth, C. G. 編集 ; John Wiley and Sons, 2002 を参照。薬理的に有用な塩としては、塩基としての機能を有する化合物を、無機酸または有機酸で処理して塩 (1種または複数種) を形成することによって得られるものが挙げられる。さらなる薬理的に有用な塩としては、酸としての機能を有する化合物を、無機塩基または有機塩基で処理して塩 (1種または複数種) を形成することによって得られるものが挙げられる。他の薬理的に有用な塩としては、塩基性窒素含有基を、ハロゲン化アルキル (塩化物または臭化物など) のような薬剤で処理して四級アンモニウム塩 (1種または複数種) を形成することによって得られるものが挙げられる。

40

【0057】

50

本願明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、上記化合物に比例量の溶媒分子が配位した複合体を表す。溶媒が水である特定の溶媒和物は、水和物と呼ばれる。薬物およびプロピレングリコール（1，2 - プロパンジオール）の組み合わせが、薬理的な薬物溶媒和物を形成するために使用されてきた。例えば米国特許第3，970，651号を参照。他の適切な溶媒和物は、薬物化合物の水和物である。かかる水和物としては、同等の活性を有する水和物、または投与後にもとのその活性化合物に変換される水和物のいずれかが挙げられる。

【0058】

本願明細書に記載または例示される本発明の化合物は、カンナビノイド受容体の活性を調節することによって、生物活性を制御するシグナルを調節する。カンナビノイド受容体の調節は、カンナビノイド受容体（CB2および/またはCB1など）に結合した際に作動薬、部分作動薬、逆作動薬または拮抗薬の作用をする本発明の化合物によってもたらされ得る。カンナビノイド受容体の調節は、作動薬の作用をする本発明の化合物による活性化であってもよい。あるいは、カンナビノイド受容体の調節は、拮抗薬による阻害または不活性化であってもよい。CB2により制御される1つの具体的なシグナルは、環状アデノシンリン酸（cAMP）の細胞内濃度である。

10

【0059】

本願明細書で使用する場合の用語「作動薬」は、受容体を活性化することによって生理応答を生成する分子を意味する。

【0060】

本願明細書で使用する場合の用語「逆作動薬」は、作動薬の効果を逆転させる傾向がある分子を意味する。現在の理論では、これは、受容体の活性立体配座への結合よりも不活性立体配座への結合に対して、逆作動薬が高い親和性を有することに起因して起こると考えられている。

20

【0061】

本願明細書で使用する場合の用語「拮抗薬」は、受容体に結合し、これによって作動薬およびその同族の受容体の相互作用を妨害するか、またはその受容体の構成的活性を遮断する分子を意味する。

【0062】

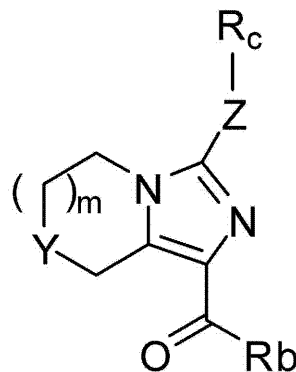
本願明細書で使用する場合の用語「ニュートラルアンタゴニスト」は、活性立体配座および不活性立体配座に対して等しい親和性で受容体に結合し、それによって作動薬と競合することで受容体活性を阻害する分子を意味する。

30

【0063】

本発明の化合物は式I：

【化2】



式 I

40

の構造を有する。

【0064】

本発明の特定の実施形態では、Yはアミノラジカル、NR_aまたはアニオン性対イオン

50

X^- を伴う四級アミノラジカル $N^+R_1R_2$ である。このアニオン性対イオン X^- は、例えば無機の対イオン（塩化物など）、または有機の対イオン（コハク酸アニオンなど）などの任意のアニオン性対イオンであってよく、 m は1、2または3に等しい整数であり、このため上記Y含有環はイミダゾール環に縮合した6、7または8個の環原子を含む。Zは、結合、または $-(CH_2)_p-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-CONH-$ および $-CO-$ から選択される二価の連結基であり、式中、 p は1-6の整数である。

【0065】

当該化合物は、 R_a が水素であるか、または C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、アリール、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルケニル、 $-SO_2R_3$ 、 $-COR_3$ 、 $-CONR_3R_4$ 、 $-CSNR_3R_4$ 、 $-COOR_3$ 、および $-(CH_2)_q-$ 連結ヘテロシクリルから選択される置換基であり、式中、 q が0または1-4の整数である式Iの構造を有する。 R_a のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、 $-COR_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルから選択される1-4個の基で任意に置換されている。

10

【0066】

式Iの構造を有する化合物では、 R_b は、カルボニルを介してイミダゾリル環に結合されるラジカルである。 R_b は、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、アリール、 $-NR_5R_6$ 、4- R_7 -置換ピペラジニル、および4- R_8 、4- R_9 -置換ピペリジニルから選択され、ここでこのアルキル、アルケニルおよびアリールは、独立に C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、アリール、5員、6員および7員のヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノおよびニトロから選択される1-3個の基で任意に置換されている。

20

【0067】

式Iでは、ラジカル R_c は、ハロ、 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_{10} シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、アリール、および5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリルから選択される。 R_c のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルケニル、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、シアノ、ニトロ、(A)(A')(A'')(A''')アリール、(A)(A')(A'')(A''')ヘテロシクリル、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、 $-COOR_{14}$ 、 SOR_{14} 、 SO_2R_{14} 、 $SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 COR_{14} 、 $CONR_{14}R_{15}$ および $NR_{15}COR_{16}$ から選択される1-5個の置換基で任意に置換されており、ここで(A)、(A')、(A'')および(A''')は各々独立に水素および C_1-C_4 アルキルから選択され、(A)(A')(A'')(A''')ヘテロシクリルの各ヘテロシクリルは、独立に5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリルから選択される。

30

40

【0068】

式Iでは、 R_c がヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリル部分は、直接、その複素環式環の炭素原子を介して部分Zに結合され、またはZが結合である場合は、式Iのイミダゾール環に結合される。

【0069】

置換基 R_1 および R_2 は各々 C_1-C_4 アルキルである。置換基 R_1 および R_2 は同一であるかまたは異なる、分枝鎖もしくは直鎖のアルキル置換基であってよい。

【0070】

50

置換基 R_3 および R_4 は、各々独立に水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル、アリール、および 4 - 8 個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される。各 R_3 および R_4 は、独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アシル、アリール、5 - 8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員、10 員の二環式ヘテロシクリル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、オキソ、およびハロから選択される 1 - 3 個の基で任意に置換されていてもよい。しかしながら、 R_a が $-SO_2R_3$ である場合、 R_3 は水素ではない。

【0071】

あるいは、 R_3 および R_4 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル部分を形成することができ、ここで R_3 および R_4 から形成されるこのヘテロシクリルは 4 員のヘテロシクリル、5 員のヘテロシクリル、6 員のヘテロシクリル、7 員のヘテロシクリルまたは 8 員のヘテロシクリル部分であってよい。

10

【0072】

置換基 R_5 は水素であるか、または $C_1 - C_4$ アルキル、および $C_1 - C_4$ ハロアルキルから選択される置換基である。 R_5 のアルキルおよびハロアルキルは、独立に $C_1 - C_4$ アルコキシ、ヒドロキシル、アミノおよびシアノから選択される 1 - 4 個の置換基で任意に置換されている。

【0073】

置換基 R_6 は、水素であるか、または $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}CO$ 、 R_{13} 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択される置換基であり、ここでこのアルキル、シクロアルキル、アリール、および 5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリル、および 9 員、10 員の二環式ヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ からなる群から選択される 1 - 3 個の置換基によって任意に置換されていてもよい。

20

【0074】

あるいは、置換基 R_5 および R_6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリル、および 9 員、10 員の二環式ヘテロシクリルを形成し、この単環式ヘテロシクリル、または二環式ヘテロシクリルはオキソおよび $-CONR_1R_2$ から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意に置換されている。

30

【0075】

置換基 R_7 は、 $-COR_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-SO_2R_3$ 、および 5 員、6 員、および 7 員のヘテロシクリルから選択される。

【0076】

置換基 R_8 および R_9 は、独立に水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシアルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、5 員、6 員、7 員、8 員の単環式ヘテロシクリル、9 員、10 員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミド、アミノ、シアノおよびニトロから選択される。

40

【0077】

第 1 の選択肢では、置換基 R_8 および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリールから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されているヘテロシクリル環を形成する。

【0078】

第 2 の選択肢では、置換基 R_8 および R_9 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、カルボシクリル環を形成し、このヘテロシクリル環は $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリールから選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されている。

【0079】

置換基 R_{10} は水素であるか、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、置換基 R_{11} は、水

50

素および $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリルから選択され、ここで R_{11} のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールならびに5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリルは、各々、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、および5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、グアニジノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SOR_1$ および $-SO_2R_1$ から選択される1-3個の置換基で任意に置換されている。

10

【0080】

置換基 R_{12} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルから選択され、置換基 R_{13} は $-OR_{10}$ および $-NR_8R_9$ から選択される。

【0081】

置換基 R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、各々独立に水素または $C_1 - C_4$ アルキルであるか、あるいは、置換基 R_{14} および R_{15} は、それらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリル環を形成する。

【0082】

本発明の1つの実施形態では、式Iの化合物においては、 Y は NR_a または $N^+R_1R_2X^-$ であり、式中、 X^- はハロゲン化物イオンであり、 R_a は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロプロピル、 $-SO_2R_3$ 、 $-COR_3$ 、 $-CONR_3R_4$ 、 $-CSNR_3R_4$ 、 $-CO_2R_3$ 、および $-(CH_2)_p$ ヘテロシクリル（式中、 p は0または1である）から選択され、 m は1または2であり、 R_a のアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、各々、ハロ、ヒドロキシル、シクロプロピル、アセチルまたはフェニルで任意に置換されている。この実施形態では、置換基 R_3 は、 $C_1 - C_5$ アルキル、シクロプロピル、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリルおよびアリールから選択され、 R_a のアリール置換基はシアノ、ニトロ、ハロまたはトリフルオロメチルで任意に置換されている。

20

【0083】

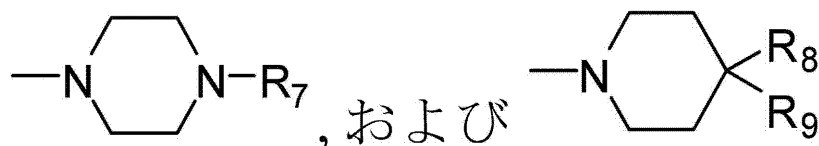
この実施形態の1つの特定の態様では、ラジカル R_a は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、4-フルオロフェニル-スルホニル、または $-(CH_2)_p$ -ピリミジニルであり、ここで R_a のアルキルは、シクロプロピルで任意に置換されている。

30

【0084】

式Iの化合物の別の実施形態では、ラジカル R_b は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 NR_5R_6 、

【化3】



40

から選択され、ここで R_b のアルキルはアリールで任意に置換されており、 R_3 はアリールであり、 R_5 は水素である。置換基 R_6 は、 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、および5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、9員および10員の二環式ヘテロシクリルから選択される。 R_6 のアルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、それ自体、独立にメチル、アリール、ハロ、およびヒドロキシルから選択される1-3個の置換基で任意に置換されている。さらに、この実施形態では、 R_6 のヘテロシクリルは単一の $-CONHR_1R_2$ 置換基で任意に置換されている。置換基 R_7 は、 $-COR_3$ または6員のヘテロシクリルのいずれかである。置換基 R_8 および R_9 は、

50

独立に水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 $-CONH_2$ 、5員の単環式ヘテロシクリル、6員の単環式ヘテロシクリルならびに9員の二環式ヘテロシクリル、および10員の二環式ヘテロシクリルから選択され、ここで R_8 および R_9 の $C_1 - C_4$ アルキルおよび5員、および6員の単環式ヘテロシクリルは、6員の単環式ヘテロシクリル、または1個もしくは2個のメチル基で任意に置換されている。あるいは、 R_8 および R_9 は、それらが結合する原子と一緒にあって、独立にメチル、ハロ、オキソおよびアリールから選択される1-2個の置換基で任意に置換されている炭素環式環またはヘテロシクリル環を形成する。この実施形態における置換基 R_{10} は水素または $C_1 - C_4$ アルキルのいずれかであり、置換基 R_{11} は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、 $C_1 - C_4$ アルキルアリール、および5員および6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで R_{11} のアルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリル、および9員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 、および $-SO_2NR_8R_9$ から選択される1-3個の置換基で任意に置換されている。

10

【0085】

この実施形態の1つの態様では、ラジカル R_b は $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ である。 R_b が $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ である態様の1つの特定の例では、置換基 R_5 は水素であり、 R_{13} は NR_8R_9 である。この態様の別の例では、置換基 R_8 は水素であり、 R_9 はメチルである。この実施形態の特定の態様では、ラジカル R_b は $-NHCH(tBu)CONHCH_3$ である。

20

【0086】

本発明は、 m が1または2に等しい整数であり、ラジカル R_c がハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、アリール、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリル、7員のヘテロシクリルおよび10員の二環式ヘテロシクリルから選択される、式Iの化合物の別の実施形態を提供する。 R_c のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリル、7員のヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ ；シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ 、および $-NR_{15}COR_{16}$ から選択される1-3個の置換基で任意に置換されている。

30

【0087】

式Iの化合物の別の実施形態では、 Z は結合であるか、または Z は $-(CH_2)_p$ 、または $-CH=CH-$ であり、ラジカル R_c は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル、フェニル、5員のヘテロシクリルおよび6員のヘテロシクリルから選択され、ここで R_c のシクロアルキル、シクロアルケニル、フェニルおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、シアノ、およびさらなる任意の独立に選択されるハロ置換基から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されている。

40

【0088】

式Iの化合物の上記の実施形態の1つの態様では、 Z は結合であり、ラジカル R_c は任意に置換されたフェニルであり、ここで R_c のフェニルは、独立にハロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される1個または2個の置換基で任意に置換されており、 R_c のフェニルは、さらなるハロ置換基でさらに任意に置換されている。この実施形態の特定の態様では、ラジカル R_c は以下の、フェニル、3-クロロ-4-メ

50

チルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - プロモフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - クロロフェニル、2, 4 - ジフルオロ - 5 - クロロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - メチル - 4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、3 - メチル - 4 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルおよび3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルのうちの1つである。

【0089】

式Iの化合物の上記の実施形態の特定の態様では、Zは結合であり、ラジカルR_cはフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - プロモフェニル、2, 4 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、および2, 4, 5 - トリフルオロフェニルから選択される。

【0090】

式Iの化合物の上記の実施形態の別の態様では、Zは結合であり、ラジカルR_cはC₂ - C₆アルキル、C₂ - C₈アルケニル、C₃ - C₈シクロアルキル、C₃ - C₈シクロアルケニル、5員のヘテロシクリル、および6員のヘテロシクリルから選択される。式Iの化合物の上記の実施形態のこの態様では、R_cのアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルは、独立にC₁ - C₄アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、C₃ - C₆シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される1 - 2個の置換基で任意に置換されている。

【0091】

この実施形態の特定の態様では、ラジカルR_cは、エチル、n - プロピル、イソプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、イソブチル、3, 3 - ジメチルブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、1 - メチル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル、シクロプロピルエチル、エテニル、プロペン - 1 - イル、プロペン - 2 - イル、2 - メチルプロペン - 1 - イル、3, 3 - ジメチルブタ - 2 - エン - 2 - イル、2 - メチルプロペン - 1 - イル、1 - ペンテン - 1 - イル、1 - ヘキセン - 1 - イル、3 - メトキシプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、4, 4, - ジフルオロシクロヘキシル、1, 4 - ジオキサスピロ[4, 5]デカ - 7 - エン - 7 - イル、シクロヘキセン - 1 - イル、4 - メチルシクロヘキセン - 1 - イル、4 - tert - ブチル - シクロヘキセン - 1 - イル、シクロヘブチル、シクロヘブテン - 1 - イル、チオフェン - 3 - イルエチルおよび2 - (チオフェン - 3 - イル)エテン - 1 - イルから選択される。

【0092】

式Iの化合物の上記の実施形態の特定の態様では、ラジカルR_cは、ジヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、ジヒドロピラン - 4 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、3, 4 - ジヒドロピペリジン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、1 - メチルピラゾール - 4 - イル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、4 - メチルチオフェン - 3 - イル、フラン - 2 - イル、5 - メチルフラン - 2 - イル、フラン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、ベンゾフラン - 2 - イル、ベンゾチオフェン - 3 - イル、ベンゾ[d][1, 3]ジオキ

10

20

30

40

50

ソール - 5 - イルおよび 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシシ - 6 - イルから選択される。

【 0 0 9 3 】

本発明はさらに、式 I の構造を有する化合物の薬理的に許容できる塩、酸塩、溶媒和物（水和物を含む）および立体異性体を提供する。また、式 I の構造を有する化合物の立体異性体の混合物も提供され、この混合物は等量の各立体異性体を含んでいてもよいし、またはこの混合物は別の立体異性体よりもある 1 つの立体異性体を過剰に含んでいてもよい。

【 0 0 9 4 】

本発明の 1 つの実施形態では、式 I の構造を有する化合物は、1 以上のカンナビノイド受容体（例えば C B 1 受容体または C B 2 受容体であるが、これらに限定されない）に結合する。

10

【 0 0 9 5 】

本発明の特定の化合物は、約 0 . 1 n M - 約 1 0 μ M、または約 1 n M - 約 1 μ M、または約 5 n M - 約 5 0 0 n M の、C B 2 受容体に対する E C ₅₀ を示す。

【 0 0 9 6 】

本願明細書で使用する場合、カンナビノイド受容体に関連する疾患、病状または障害は、カンナビノイド受容体（C B 2 または C B 1 が挙げられるが、これらに限定されない）の調節によって予防できるかまたは治療できる任意の疾患、病状または障害である。この調節は、作動薬による活性化、または逆作動薬による阻害であることができる。このカンナビノイド受容体は、任意の哺乳類のカンナビノイド受容体（例えば、ヒトカンナビノイド受容体またはラットカンナビノイド受容体が挙げられるが、これらに限定されない）であることができる。1 つの態様では、式 I の構造を有する本発明の化合物は、カンナビノイド受容体を活性化するカンナビノイド受容体作動薬である。

20

【 0 0 9 7 】

カンナビノイド受容体に関連する疾患、病状または障害は、疼痛、炎症、免疫調節およびそう痒症などの（これらに限定されない）任意のカンナビノイド受容体に関連する疾患、病状または障害であってよく、破骨細胞形成をも含めることができる。カンナビノイド受容体に関連する疾患、病状または障害は肥満症であってよい。

【 0 0 9 8 】

カンナビノイド受容体に関連する疼痛は、神経因性疼痛、体性痛、内臓痛、皮膚痛覚、眼痛、耳の痛み、糖尿病性疼痛、炎症性腸疾患または過敏性大腸症候群に関連する疼痛、癌性の突発痛、転移による癌性疼痛、ウイルス誘発性疼痛（A I D S 関連疼痛など）、または化学療法誘発性疼痛であってよい。

30

【 0 0 9 9 】

カンナビノイド受容体に関連する炎症は、様々な成因のいずれかに起因する耳もしくは眼の炎症、関節リウマチ、湿疹、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、腎臓透析、虫刺されに起因する炎症であってよく、またはこの炎症は自己免疫によって引き起こされる炎症であってよい。

【 0 1 0 0 】

カンナビノイド受容体に関連するそう痒症は、オピオイド誘発性そう痒症であってよく、このそう痒症はオピオイド（モルヒネなど）の使用または濫用によって引き起こされる。

40

【 0 1 0 1 】

カンナビノイド受容体は任意の哺乳類のカンナビノイド受容体であってよく、例えばヒトカンナビノイド受容体またはラットカンナビノイド受容体が挙げられるが、これらに限定されない。1 つの態様では、式 I の構造を有する本発明の化合物は、カンナビノイド受容体を活性化するカンナビノイド受容体作動薬である。

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態では、上記化合物の特定の用量および投与経路は、上記疾患、病状

50

または障害を完全に予防または治癒するように臨床医が選択することができる。他の実施形態では、臨床医が選択した上記化合物の特定の用量および投与経路によって、上記疾患、病状または障害の1以上の症状が寛解または低下される。

【0103】

本願明細書で使用する場合、本発明の合成ペプチドアミドの「有効量」または「十分量」は、特定の疾患、障害、病状、または副作用の症状を阻害、予防または治療するための治療上有効であり得る、本願明細書に記載される化合物の量を指す。

【0104】

本願明細書で使用する場合、「薬理的に許容できる」は、妥当な医学的判断の範囲内で、重篤な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の合併症なしにヒトおよび動物の組織との接触に適し、治療しようとする病状に相応な便益とリスク比 (benefit - to - risk ratio) に見合う化合物、物質、組成物、および/または剤形を指す。

10

【0105】

本願明細書で使用する場合、「薬理的に許容できる塩」は、化合物の誘導体であって、親化合物がその酸塩または塩基塩を作製することによって修飾されているものを指す。薬理的に許容できる塩の例としては、塩基性残基 (アミンなど) の鉱酸塩または有機酸塩、酸性残基 (例えば、カルボン酸など) のアルカリ塩または有機塩が挙げられるがこれらに限定されない。

【0106】

薬理的に許容できる塩としては、例えば、無毒な無機酸または有機酸から形成される、親化合物の従来の無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、かかる従来の無毒な塩としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が挙げられる。これらの生理的に許容できる塩は、当該技術分野で公知の方法、例えば、遊離アミン塩基を過剰の酸とともに水系アルコールに溶解させることによって、または遊離カルボン酸をアルカリ金属塩基 (水酸化物など) で、もしくはアミンで中和することによって調製される。従って、合成ペプチドアミドの薬理的に許容できる塩は、酸性、塩基性または両方の官能基のいずれかを有する任意のかかるペプチドアミドから形成することができる。例えば、カルボン酸基を有するペプチドアミドは、薬理的に適切な塩基の存在下で、カチオン (ナトリウムカチオンまたはカリウムカチオンなど) と対合したカルボキシレートアニオンを形成し得る。同様に、アミン官能基を有するペプチドアミドは、薬理的に適切な酸 (HCl など) の存在下で、塩を形成し得る。

20

30

【0107】

式 I の化合物の非経口製剤で用いられる薬理的に許容できる担体としては、水系ビヒクル、非水系ビヒクル、抗菌剤、等張剤 (isotonic agent)、緩衝液、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤および他の薬理的に許容できる物質が挙げられる。

40

【0108】

水系ビヒクルの例としては、注入用の塩化ナトリウム、注入用のリンゲル液、注入用の等張ブドウ糖液、注入用の滅菌水、注入用のブドウ糖および乳酸リンゲル液が挙げられる。非水系非経口ビヒクルとしては、植物由来の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油および落花生油が挙げられる。静菌性濃縮物または静真菌性濃縮物中の抗菌剤は、複数回投与用容器の中に詰め込まれた非経口製剤に添加されねばならず、その例としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルおよび p - ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムが挙げられる。等張剤としては塩化ナ

50

トリウムおよびブドウ糖が挙げられる。

【0109】

緩衝液としてはリン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。抗酸化剤としては亜硫酸水素ナトリウムが挙げられる。局所麻酔薬としては塩酸プロカインが挙げられる。

【0110】

懸濁剤および分散剤としてはカルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0111】

乳化剤としては、ポリソルベート (Polysorbate) 80 (ツween (Tween) 80) が挙げられる。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤 (EDTA など) も配合することができる。薬理的担体としては、水混和性ビヒクルとしてエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールも挙げられ、その pH は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸を加えることによって生理的に適合する pH へと調整することができる。

【0112】

本発明の式 I の化合物を含む医薬組成物は、静脈内に、経皮的に、経粘膜的に、鼻腔内に、皮下に、筋肉内に、経口によりまたは局所的に (例えば、眼になど) 送達または投与することができる。この組成物は、疾患または障害を患っているか、または疾患または障害の危険がある個体の予防または治療のために投与することができる。予防は、個体の健康を維持するために設計された方策と定義される。

【0113】

治療上の応用のために、医薬組成物は、通常、疾患、病状または障害を患っている被験者に、その疾患または障害を阻害、予防、または改善するのに十分な量で投与される。これを成就するために十分な量は、「治療上有効用量」と定義される。

【0114】

本発明の医薬組成物は、予防目的または治療目的で、上記の処方物および送達様式のいずれかで哺乳動物に投与することができる。この哺乳動物は、任意の哺乳動物、例えば家畜化された哺乳動物または野生の (feral) 哺乳動物であってよく、または野生型の (wild) 哺乳動物でさえよい。この哺乳動物は任意の哺乳動物、例えば霊長類、有蹄動物、イヌ科の動物またはネコ科の動物などであってよい。例えば、この哺乳動物は、ペットまたはコンパニオンアニマル (イヌまたはネコなど) ; 高価値哺乳動物 (サラブレッド) またはショー動物 (show animal) ; 家畜 (乳牛、ヤギ、ヒツジまたはブタなど) ; または霊長類 (類人猿またはサルなど) であってよいが、これらに限定されない。1つの実施形態では、上記哺乳類のカンナビノイド受容体は、ヒトカンナビノイド受容体 (CB1 受容体または CB2 受容体など) である。

【0115】

いかなる特定の理論にも結び付けられることは望まないが、本発明の化合物が CB2 受容体に結合してその活性を調節することができることに起因して、本発明の化合物は、炎症性疾患 (関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、乾癬、湿疹、多発性硬化症、糖尿病および甲状腺炎など) が挙げられる (これらに限定されない) 病状または障害の治療に有用であると考えられる。

【0116】

本発明の特定の化合物は、疼痛 (例えば、炎症性疼痛、内臓痛、術後痛、癌性疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、月経困難症、月経痛、片頭痛、頭痛) ; 皮膚障害 (例えば、日焼け、皮膚炎、そう痒症) ; 肺障害 (例えば、慢性閉塞性肺疾患、咳、喘息、気管支炎) ; 眼障害 (例えば、緑内障、網膜炎、網膜症 (retinopathies)、ブドウ膜炎、結膜炎) ; 胃腸障害 (例えば、潰瘍性大腸炎、過敏性大腸症候群、セリアック病、炎症性腸疾患、胃食道逆流症、臓器移植、吐き気、嘔吐) ; 心血管障害 (例えば、発作、心停止、アテローム性動脈硬化症、心筋虚血) ; 神経変性障害、神経炎症性障害または精神障害 (例えば、老年性認知症、アルツハイマー病、血管性認知症、筋萎縮性側索硬化症、神経

10

20

30

40

50

炎症、耳鳴り)；膀胱障害(例えば、膀胱の反射亢進、膀胱炎)および癌(例えば、リンパ芽球性白血病およびリンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、神経膠腫、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、腎臓癌、肺癌、膵臓癌など)が挙げられる(これらに限定されない)障害の治療にも使用することができる。

【0117】

加えて、本発明の特定の化合物は、強直性脊椎炎、痛風、痛風に関連する関節炎、変形性関節症および骨粗鬆症を含めた病状(これらに限定されない)を治療するための骨形成および/または再吸収を調節するために使用することもできる。本発明の特定の化合物はまた、糖尿病性神経障害、線維筋痛、腰痛、坐骨神経痛、身体の外傷、癌、切断、毒素または慢性の炎症状態に由来する疼痛を含めた(これらに限定されない)神経因性疼痛の治療のためにも使用することができる。本発明の化合物およびそれらの薬理的に許容できる塩は、標準的なやり方で、例えば経口的に、非経口的に(parenterally)、舌下に、皮膚に(dermally)、経皮的に(transdermally)、直腸に、または吸入によって、または口腔内投与、鼻内投与、眼への投与または耳への投与によって、投与することができる。

10

【0118】

(一般的方法)

湿分に敏感な化合物が関与するすべての反応は、無水窒素またはアルゴン雰囲気で行った。すべての試薬は、商業的供給源から購入し、さらに精製することなく使用した。特記しない限り、実施例で使用した出発物質は、容易に入手できる商業的供給源から入手したか、または有機合成の当業者に公知の標準的な方法によって合成した。マイクロ波照射条件下で実施した反応は、300ワットのマグネトロンを備えたバイオタージ(Biotage)イニシエータ(Initiator)(登録商標)60マイクロ波システム(バージニア州、シャーロットヴィル；モデル番号10986-22V)中で行った。順相クロマトグラフィおよび逆相クロマトグラフィは、ISCOコンビフラッシュ(Combiflash)(登録商標)コンパニオン(Companion)(登録商標)、コンビフラッシュ(登録商標)コンパニオン/TS(登録商標)システム(テレダイネイスコ社(Teledyne Isco, Inc.))、ネブラスカ州、リンカーン)またはISCOコンビフラッシュ(登録商標)Sq 16xで行った。逆相クロマトグラフィもまた3100質量検出器を備えたウォーターズ自動精製システム(Waters Autopurification System)で行った。HPLCカラムは、ウォーターズ(Waters)エクスブリッジ(XBridge)C18 5µm OBD 19x150mmであり、溶離液は、A:0.1%ギ酸を含む水、およびB:0.1%ギ酸を含むアセトニトリルであった。勾配溶出は、5% B - 95% Bであった。全実行時間13分間であった。質量スペクトル(MS)データは、エレクトロスプレー技法を使用するウォーターズSQ検出器/3100質量検出器、またはウォーターズ600 HPLCポンプおよび2487 UV検出器ならびに一体型の溶存ガス除去装置(degasser)付きの1525uバイナリLCポンプを備えたウォーターズZQ質量分析計で取得した。

20

30

【0119】

化合物は、以下のシステムのうちの1つで、その化合物のLCMS-エレクトロスプレー/化学イオン化質量スペクトル(LCESCI-MS)によっても特性解析した。

40

【0120】

(1)2767 サンプルマネージャー(Sample Manager)、2545バイナリグラジエントモジュール(Binary Gradient Module)、SFOシステム流体力学オーガナイザ(System Fluidics Organizer)、2996 フォトダイオードアレイ検出器(Photodiode Array Detector)および3100 質量検出器(Mass Detector)を備えたウォーターズHPLC-MSシステム(ウォーターズ社(Waters Corp.))、マサチューセッツ州、ミルフォード)。データは、220-280nmの波長

50

範囲にわたって、ポジティブE S C Iモードで収集した。スペクトルは、100 - 1400原子質量単位 (amu) で走査した。H P L C カラムは、ウォーターズ エクスプレッリッジ C 18 3.5 μm 4.6 x 30 mmであり、溶離液は、A : 0.1% ギ酸を含む水およびB : 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル。勾配溶出は、最初の0.2分間の保持、2.3分間にわたる5% B - 95% B、および最終の95% Bでの0.5分間の保持であった。全実行時間は4分間であった。

【0121】

(2) アクイティサンプルマネージャー (Acquity Sample Manager)、アクイティバイナリ溶媒マネージャー (Acquity Binary Solvent Manager)、アクイティフォトダイオードアレイ検出器 (Acquity Photodiode Array Detector)、アクイティ蒸発光散乱検出器 (Acquity Evaporative Light Scattering Detector) およびS Q検出器 (Detector) を備えたウォーターズ (ウォーターズ社、マサチューセッツ州、ミルフォード) U P L C - M Sシステム。データは、220 nmおよび254 nmで、ポジティブエレクトロスプレー化学イオン化モードで収集した。使用したU P L Cカラムは、ウォーターズ アクイティ (Acquity) U P L C B E H C 18 1.7 μm 2.1 x 50 mmであった。スペクトルは、100 - 1400 amuで走査した。溶離液は、A : 0.1% ギ酸を含む水およびB : 0.1% ギ酸を含むアセトニトリルであった。0.8分間にわたる5% Bから95% Bへの勾配溶出を、毎分0.8 mLの流量で、最終の95% Bでの0.2分間の保持とともに使用した。全実行時間は1.5分間であった。

10

20

【0122】

核磁気共鳴スペクトルは、ブルカー (Bruker) アバンス (Avance) 分光計 (D P X 400 遮蔽)、Jeol ECX 400 MHz分光計、またはグラジエント多核広帯域フッ素観測用 (Gradient Multinuclear Broadband Fluorine Observe) (B B F O) プローブを備えたブルカー アバンス I I I (400 MHz 遮蔽) 分光計を用いて記録した。スペクトルは示した溶媒中で取得した。化学シフト () はppm単位 (0 ppmと定義したT M Sからの百万分の1 (parts per million) 単位での高磁場または低磁場) で提示した。結合定数Jは、ヘルツ (Hz) 単位である。N M Rスペクトルでのピーク形状は、記号「q」(四重線)、「t」(三重線)、「d」(二重線)、「s」(一重線)、「b r s」(ブロードな一重線)、「b r」(ブロード)「m」(多重線)および「b r d」(ブロードな二重線)によって示す。

30

【0123】

本願明細書では以下の略号を使用する。

【0124】

A c O H 酢酸

【0125】

B o c t e r t - ブチルオキシカルボニル

40

【0126】

セライト 珪藻土

【0127】

D A S T (ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド

【0128】

D B U 1, 8 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] ウンデカ - 7 - エン

【0129】

D C M ジクロロメタン

【0130】

D I P E A N , N - ジイソプロピルエチルアミン

【0131】

50

DMF	ジメチルホルムアミド	
【0132】		
DCE	ジクロロエタン	
【0133】		
DEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
【0134】		
EDCI	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド	
【0135】		
eq.	当量	
【0136】		10
EtOAc	酢酸エチル	
【0137】		
HBTU	O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
【0138】		
HCl	塩酸	
【0139】		
HOAc	酢酸	
【0140】		
HOBt	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	20
【0141】		
iPrOH	イソプロパノール	
【0142】		
KH	水素化カリウム	
【0143】		
LiOH	水酸化リチウム	
【0144】		
MeCN	アセトニトリル	
【0145】		
MeOH	メタノール	30
【0146】		
NBS	N - ブロモスクシンイミド	
【0147】		
NCS	N - クロロスクシンイミド	
【0148】		
Pd - (dppf) Cl ₂	ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (II)	
【0149】		
Pd (Ph ₃ P) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
【0150】		40
Ph ₃ P	トリフェニルホスフィン	
【0151】		
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
【0152】		
TBTU	O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート	
【0153】		
t - BuLi	tert - ブチルリチウム	
【0154】		
TEA	トリエチルアミン	50

【 0 1 5 5 】

T F A トリフルオロ酢酸

【 0 1 5 6 】

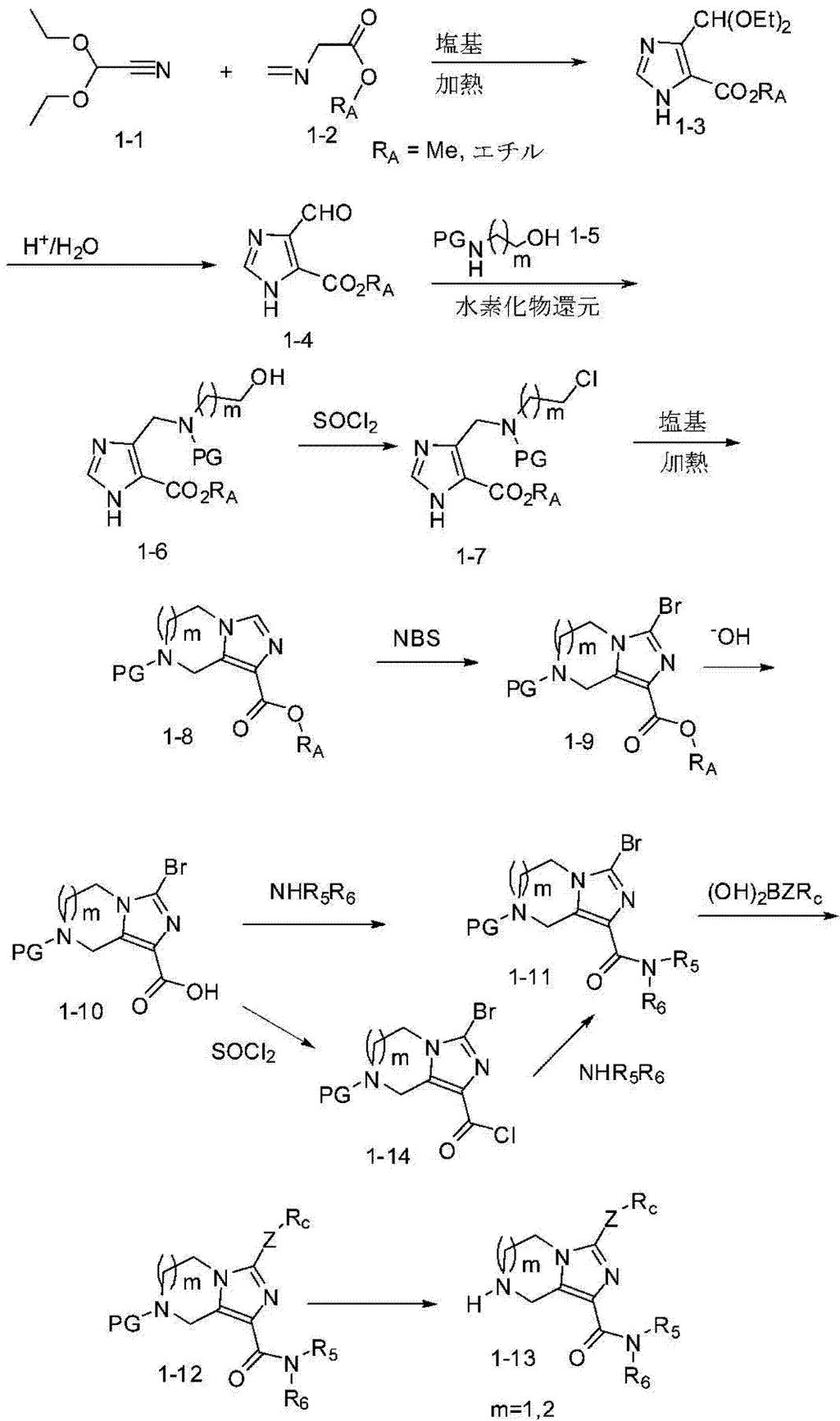
T H F テトラヒドロフラン

【 0 1 5 7 】

(一般的合成スキーム)

【化 4】

スキーム 1



ジエトキシアセトニトリル（化合物 1 - 1）は、 3 - イミノプロピオネートエステル 1

- 2 と反応して、アセタール 1 - 3 を与える。このアセタールは、酸性条件で（酢酸の存在下で、など）アルデヒド 1 - 4 に変換される。適切に保護されたヒドロキシルアミン（1 - 5、PG = ベンジルなどの保護基）を使用して 1 - 4 を 1 - 5 で還元的にアミノ化することにより 1 - 6 が得られる。

【0158】

このアルコールの塩化物 1 - 7 への変換は、塩素化試薬（塩化チオニルなど）との反応によって達成される。適切な塩基とともに加熱すると、式 1 - 7 の化合物は 1 - 8 へと環化する。NBS または臭素を用いた 1 - 8 の臭素化によって、エステル 1 - 9 が得られる。（あるいは、1 - 8 の塩素化は、NCS と反応させることにより達成される）。

【0159】

例えば水酸化リチウムなどの塩基を用いたこのエステルの酸 1 - 10 への加水分解、次いでカップリング試薬（EDCI または TBTU または HBTU など）を用いたアミンと酸とのカップリングによって、所望のアミド 1 - 11 が得られる。あるいは、酸 1 - 10 を塩素化試薬（塩化チオニルなど）で処理することにより酸塩化物 1 - 14 が得られ、ついでこの酸塩化物 1 - 14 はアミンで処理され、式 1 - 11 の化合物を与える。

10

【0160】

鈴木反応条件下でのプロミド 1 - 11 とボロン酸とのカップリングにより 1 - 12 が得られる。次いで、この特定の保護基にとって適切な条件を用いてこの保護基が除去され、化合物 1 - 13 が得られる。Protective Groups in Organic Synthesis、第 2 版、Greene、Theodora W.; Wuts、Peter G. M. 米国（1991）、473 頁。出版社：John Wiley and Sons, Inc.、ニューヨーク州、ニューヨーク。

20

【0161】

下記のスキーム 2 では、式 2 - 1 の化合物をイソチオシアネートまたはイソシアネート（例えば 2 - フルオロフェニルイソシアネート）で処理することにより 2 - 2 が得られる。あるいは、アミン 2 - 1 は、塩基性条件（トリエチルアミンなど）下でクロロギ酸エステル誘導体または酸塩化物を用いてアシル化されるか、またはスルホニルクロリドを用いてスルホニル化され、それぞれ 2 - 3、2 - 4 または 2 - 5 を与える。別の代替の態様では、2 - 1 のアミンは、カップリング試薬（EDCI など）を用いてカルボン酸で処理され、2 - 4 を与える。

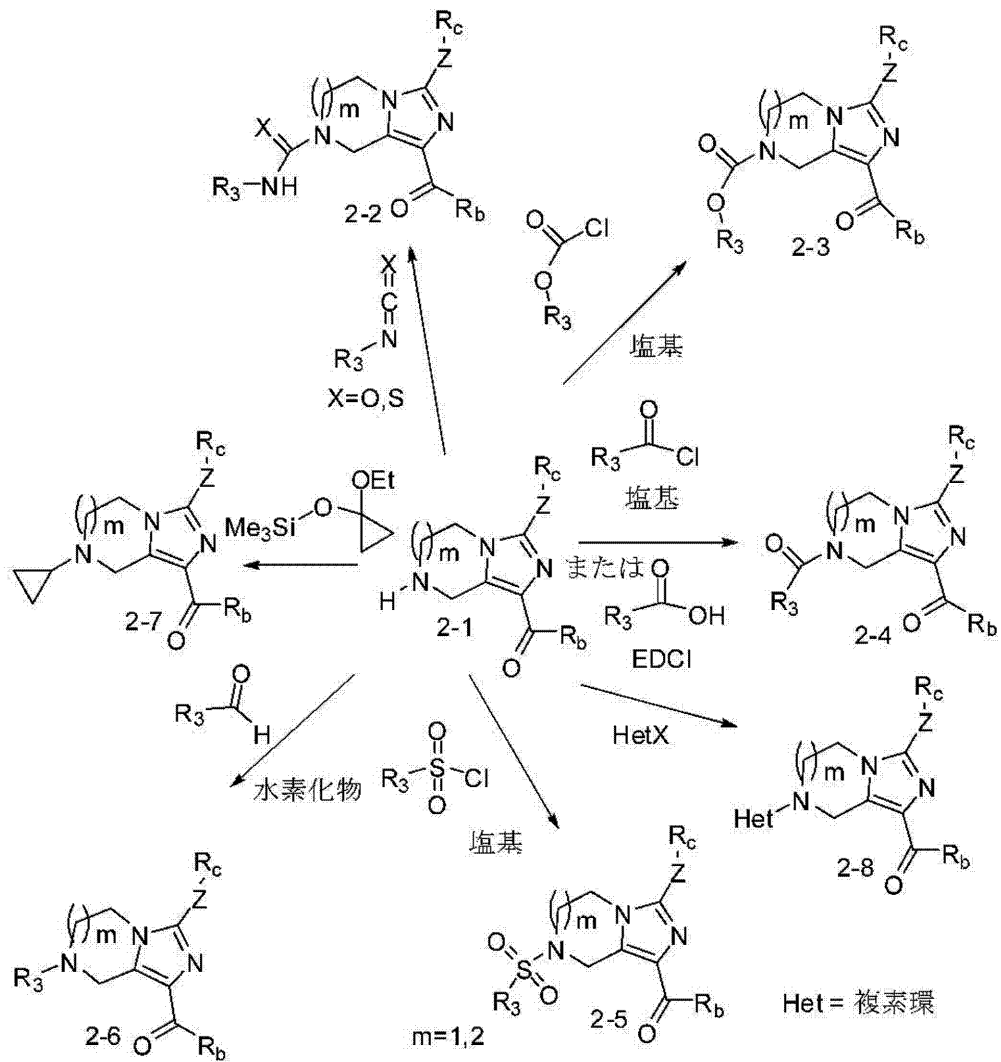
30

【0162】

水素化物源（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下でアルデヒドまたはケトンを用いた 2 - 1 の還元的アミノ化により 2 - 6 が得られる。式 2 - 1 の化合物を 1 - エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシランで処理することにより、式 2 - 7 の化合物が得られる。さらに別の代替の態様では、化合物 2 - 1 はハロゲン化された複素環（2 - クロロピリミジンなど）で処理され、2 - 8 を与える。

【化5】

スキーム 2



10

20

30

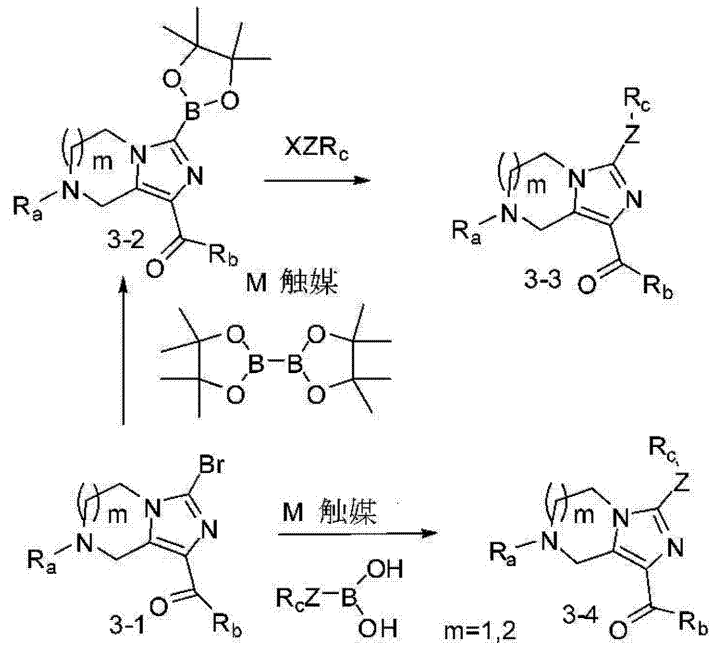
【0163】

下記のスキーム 3 に示すように、中間体 3-1 は、適切な金属触媒 (Pd - (dppf)Cl₂ または Pd(Ph₃P)₄ など) を用いてジボラン (ビス(ピナコラト)ジボロンなど) と反応して 3-2 を与え、次いでこの 3-2 は、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリール (臭化ベンジルなど) で処理され、3-3 を与える。あるいは、中間体 3-1 は、適切な金属触媒 (酢酸パラジウムまたは Pd(Ph₃P)₄ など) を用いてボロン酸またはボロン酸ピナコールエステル (例えばフェニルボロン酸) との反応に供され、3-4 を与える。

40

【化6】

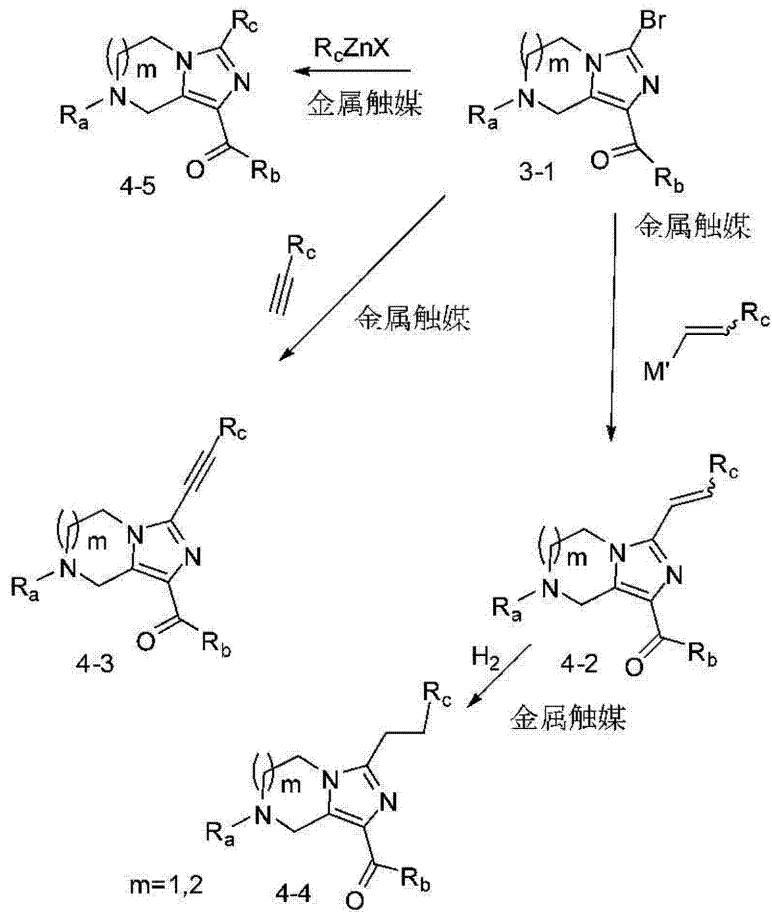
スキーム3



10

20

スキーム4



30

40

【0164】

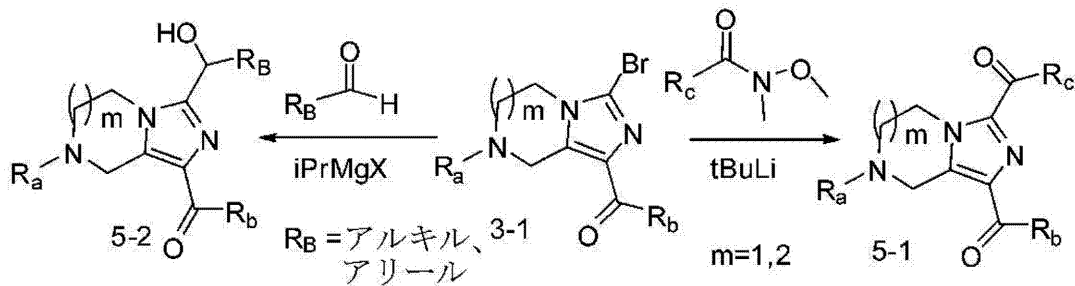
50

適切な金属触媒 ($\text{Pd} - (\text{dppf})\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ など) を用いて式 3 - 1 の化合物をビニルスズまたはボランで処理すると、化合物 4 - 2 が得られる。あるいは、中間体 3 - 1 は、適切な金属触媒 (例えば、トリフェニルホスフィン、および例えば K_2CO_3 などの塩基を伴う CuI など) を用いて置換アルキン (エチニルベンゼンまたは 3 - エチニルピリジンなど) との反応に供され、4 - 3 を与える。金属触媒 (パラジウム炭素など) の存在下で、式 4 - 2 の化合物を加圧下の水素ガスで処理することにより、化合物 4 - 4 が得られる。触媒 ($\text{Pd} - (\text{dppf})\text{Cl}_2$ または $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ および CuI など) の存在下で、3 - 1 を有機亜鉛化合物 (2 - チアゾリルプロミドなど) で処理することにより、式 4 - 5 の化合物が得られる。

【化 7】

10

スキーム 5



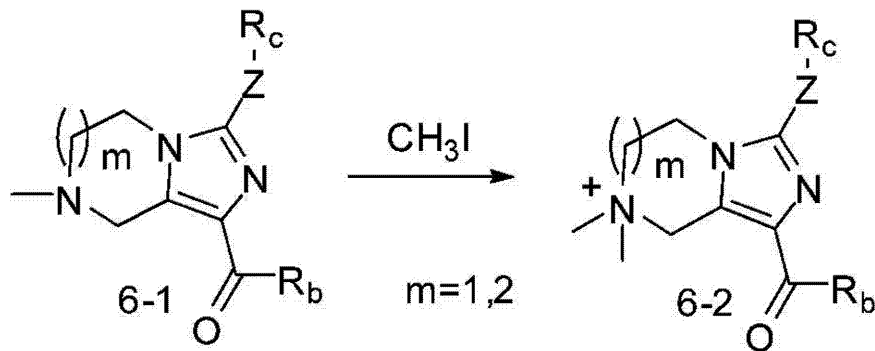
20

【0165】

式 3 - 1 の化合物を塩基 (tert - ブチルリチウムまたは塩化イソプロピルマグネシウムなど) で処理し、次いで求電子剤 (Weinrebアミドまたはアルデヒドなど) で処理することにより、化合物 5 - 1 および 5 - 2 が得られる。

【化 8】

スキーム 6



30

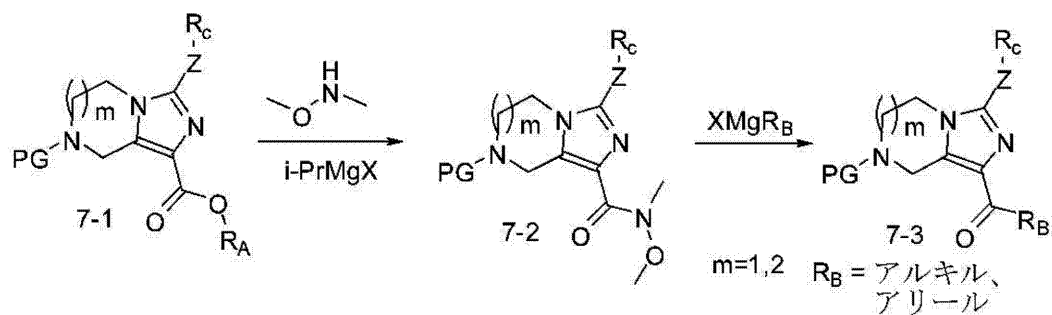
【0166】

式 6 - 1 の化合物をヨウ化メチルで処理すると式 6 - 2 の化合物が得られる。

40

【化 9】

スキーム 7



10

【 0 1 6 7 】

式 7 - 1 の化合物をグリニャール (G r i g n a r d) 試薬 (塩化イソプロピルマグネシウムなど) および N , O - ジメチルヒドロキシルアミンで処理すると式 7 - 2 の化合物が得られる。グリニャール試薬 (塩化ネオペンチルマグネシウムなど) と化合物 7 - 2 との反応により、式 7 - 3 の化合物が得られる。

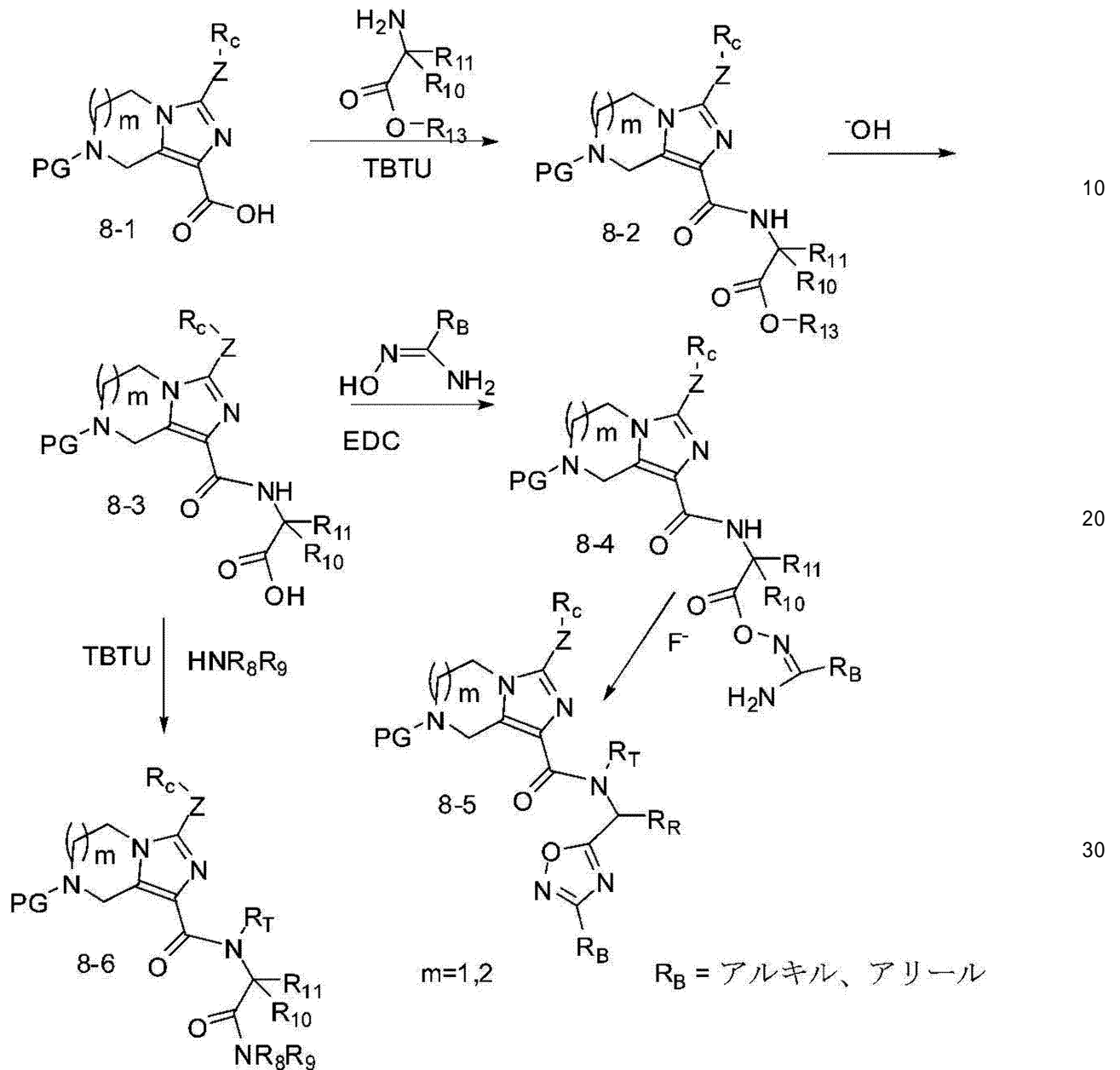
【 0 1 6 8 】

下記のスキーム 8 に示す式 8 - 1 の化合物をアミノエステル (メチル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノエートなど) 、 およびカップリング試薬 (E D C または T B T U など) で処理すると、化合物 8 - 2 が得られる。化合物 8 - 2 は塩基 (水酸化リチウムなど) を用いて加水分解され、カルボン酸 8 - 3 を与える。

20

【化10】

スキーム 8



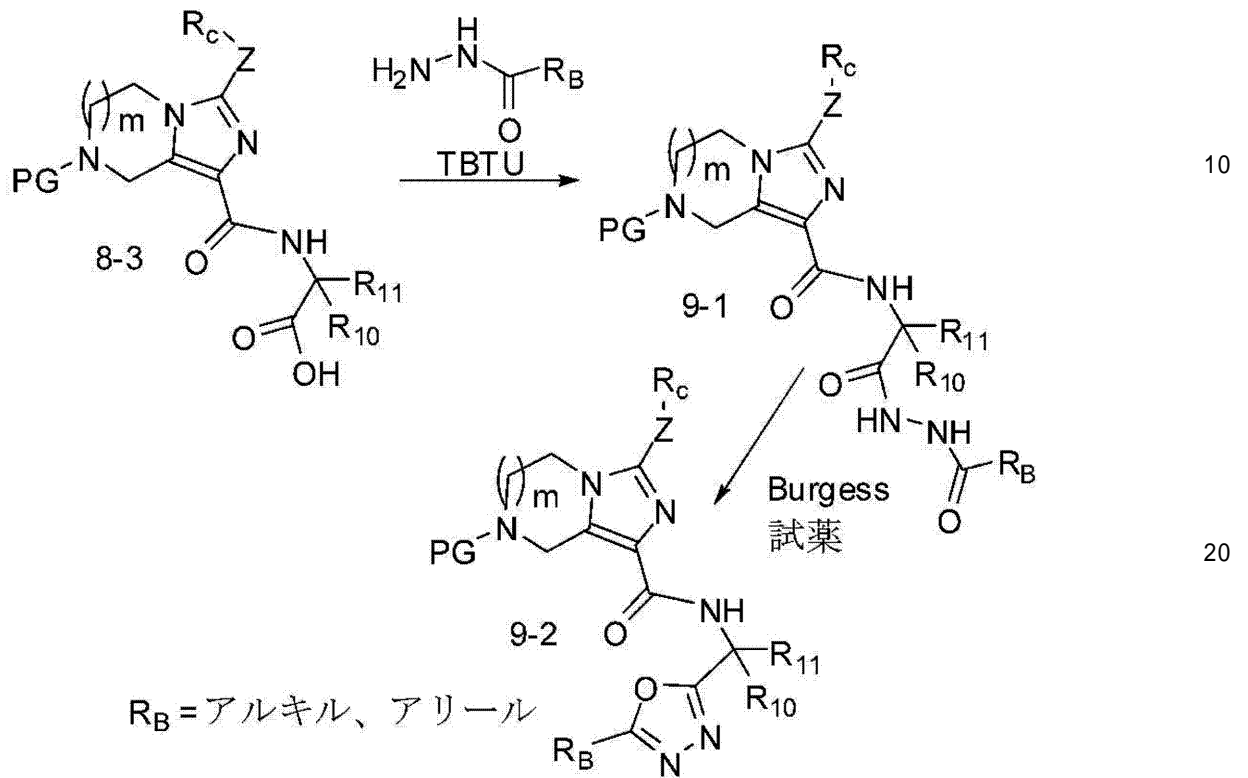
【0169】

化合物 8 - 3 をアミドオキシム誘導体（(Z) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミドなど）で処理すると 8 - 4 が得られ、この 8 - 4 は、フッ化物アニオン（例えば TBAF）との反応で化合物 8 - 5 を与える。あるいは、カップリング試薬（TBTU または EDC など）を用いて式 8 - 3 の化合物をアミン（エチルアミンなど）と反応させると、式 8 - 6 の化合物が得られる。

40

【化 1 1】

スキーム 9

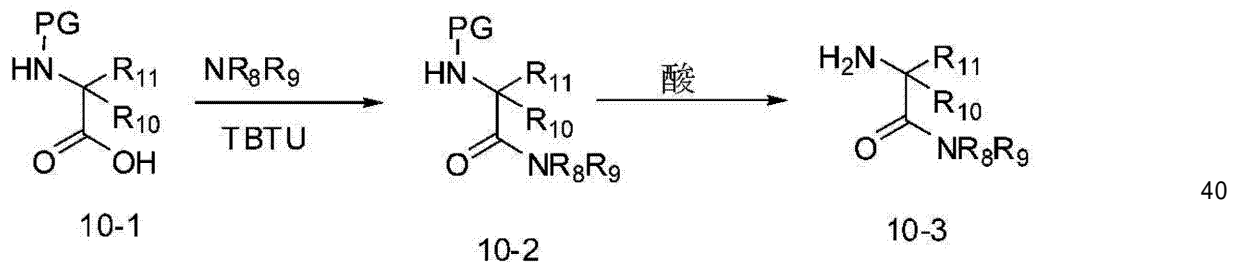


【0170】

化合物 8 - 3 をヒドラジド (アセトヒドラジドなど) およびカップリング試薬 (TBTU または EDC など) で処理すると 9 - 1 が得られ、次いでこの 9 - 1 は Burgess 試薬でさらに処理すると 9 - 2 を与える。

【化 1 2】

スキーム 10



【0171】

式 10 - 1 の化合物をアミン (メチルアミン塩酸塩など) およびカップリング試薬 (TBTU または EDC など) で処理すると、化合物 10 - 2 が得られる。保護基 (例えば、tert - ブチルオキシカルボニル基、TFA などの酸を用いて除去される) を除去すると式 10 - 3 の化合物が得られる。

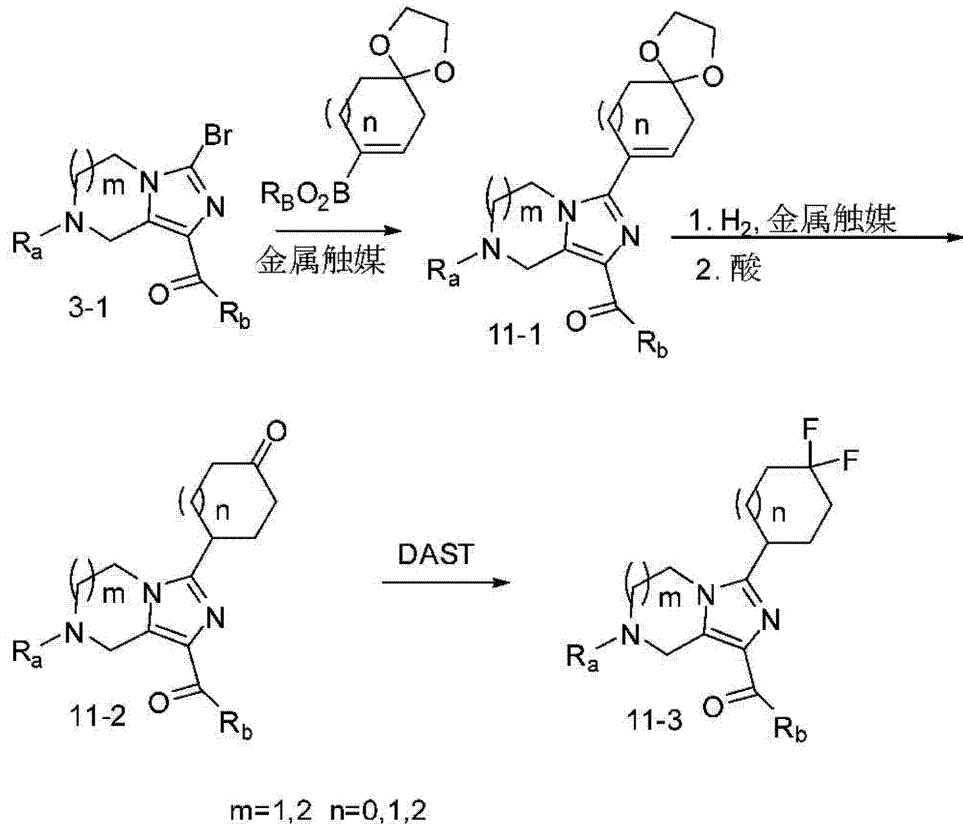
【0172】

下記のスキーム 11 に示すように、式 2 - 1 の化合物を置換ボロン酸またはジオキサボロラン (1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカ - 7 - エン - 8 - イルボロン酸など) で

処理すると、11-1の化合物が得られる。この二重結合を、金属触媒（パラジウム炭素など）を用いて水素ガスで還元し、次いで酸（塩化水素など）で処理すると式11-2の化合物が得られる。11-2をフッ素化試薬（DASTなど）で処理すると化合物11-3が得られる。

【化13】

スキーム 11



10

20

30

40

【実施例】

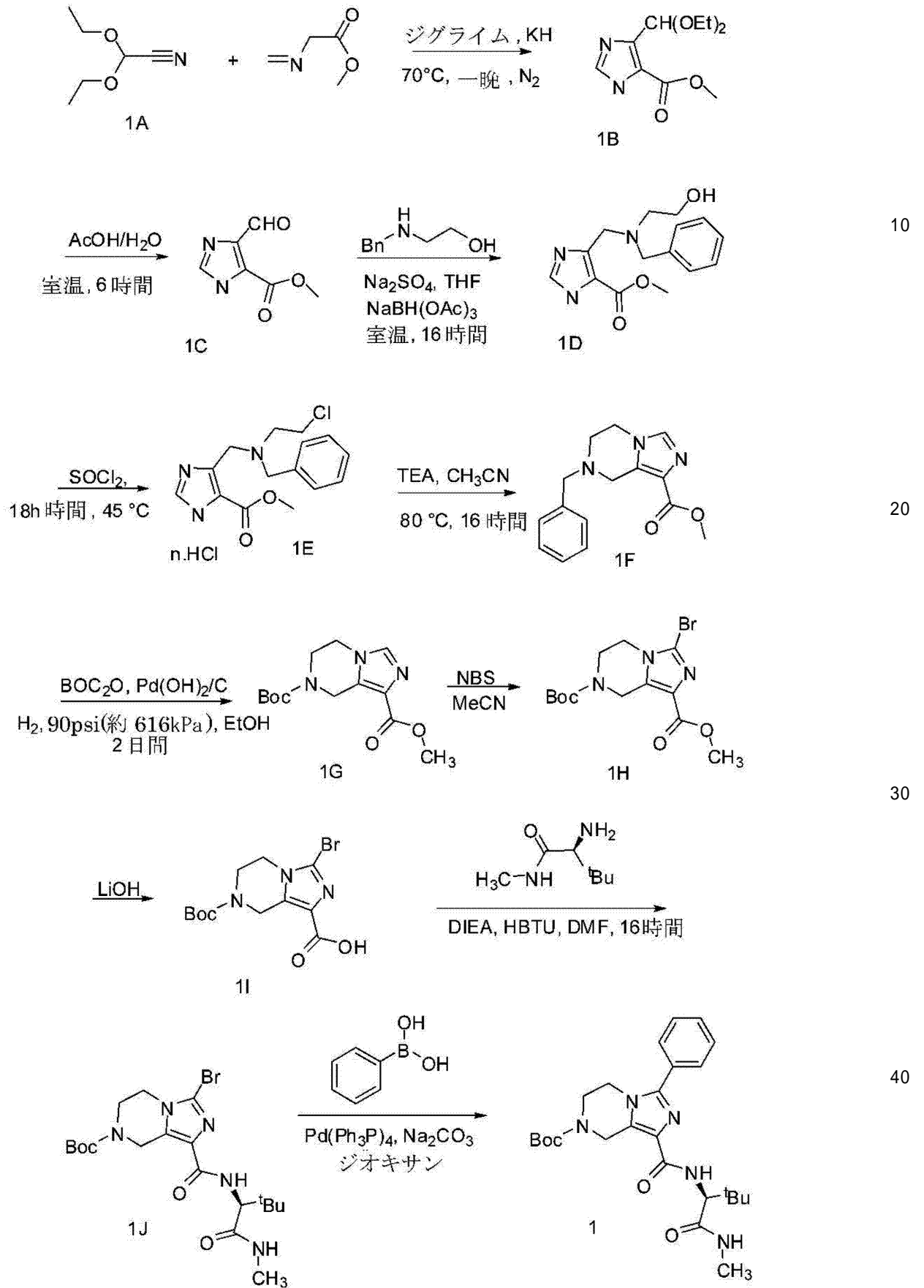
【0173】

実施例1：(S)-tert-ブチル 1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(化合物1)の調製。

【0174】

工程1：メチル 4-(ジエトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(中間体1B)の調製。-20の40mLの無水ジグリム中の30-35% KH(7.90g)の撹拌した懸濁液に、25mLの無水ジグリム中のジエトキシアセトニトリル(中間体1A、6.20g、46.6mmol)およびイソシアナト酢酸メチル(4.96g、65.2mmol)溶液を加えた。得られた混合物を70-80まで加熱し、一晚撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。DCMを加え、層を分離した。この混合物をDCMでさらに抽出した。合わせた有機抽出液を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色の油状物を得た。冷エーテルをこの残渣に加え、得られた白色沈殿物を濾過し、冷エーテルで洗浄し、乾燥して所望の生成物である中間体1B(5.65g、53%)を白色固体として得た。

【化14】



工程 2 : メチル 4 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (中間体 1 C) の調製。水 (1 2 m L) 中の中間体 1 B (5 . 6 5 g 、 2 4 . 7 5 m m o l) の溶液に、酢酸 (4 9 m L 、 0 . 8 6 m o l) を加えた。得られた混合物を窒素下で 6 時間撹拌した。この反応混合物をトルエンと共沸させ、真空下で乾燥し、所望のアルデヒド、中間体 1 C を定量的収率で白色固体として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【 0 1 7 6 】

工程 3 : メチル 4 - ((ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (中間体 1 D) の調製。乾燥 T H F (1 8 0 m L) 中の中間体 1 C (3 . 2 0 g 、 2 0 . 7 6 m m o l) の撹拌した懸濁液に、無水 $N a_2 S O_4$ (1 4 . 4 8 g 、 1 9 2 m m o l) および N - ベンジルエタノールアミン (3 . 7 0 g 、 2 4 . 4 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を窒素下で室温で 1 時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 . 3 7 g 、 2 8 . 5 m m o l) を少しずつ加え、得られた混合物を窒素下で 4 8 時間撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、飽和 $N a H C O_3$ 溶液で中和した。この混合物を D C M で抽出し、合わせた有機抽出液を無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗製混合物を、1 0 - 3 0 % メタノール / D C M の勾配を用いて溶出する順相クロマトグラフィを用いて精製し、中間体 1 D を白色固体として得た (5 . 8 0 g 、 9 8 %) 。

10

【 0 1 7 7 】

工程 4 : メチル 4 - ((ベンジル (2 - クロロエチル) アミノ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート塩酸塩 (中間体 1 E) の調製。D C M (3 0 m L) 中の中間体 1 D (0 . 9 4 g 、 3 . 2 4 m m o l) の溶液に塩化チオニル (0 . 9 5 m L 、 1 2 . 9 6 m m o l) を加えた。得られた混合物を 4 4 ° で一晩撹拌し、常温まで放冷した。この混合物を減圧下で濃縮し、アセトニトリルと共沸させ、真空下で一晩乾燥し、中間体 1 E を定量的収率で白色固体として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【 0 1 7 8 】

工程 5 : メチル 7 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 1 F) の調製。塩化物である中間体 1 E (0 . 9 7 g 、 3 . 1 5 m m o l) をアセトニトリル (3 0 m L) に溶解し、T E A (1 . 7 7 m L 、 1 2 . 6 2 m m o l) を滴下した。得られた混合物を、窒素下で、8 0 ° で一晩撹拌した。この混合物を放冷し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を D C M と飽和 $N a H C O_3$ 溶液との間で分配し、層を分離させた。水層を D C M でさらに抽出し、合わせた有機抽出液を無水 $M g S O_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗製残渣を、0 - 4 0 % メタノール / D C M の勾配で溶出する順相クロマトグラフィを用いて精製し、生成物である中間体 1 F (0 . 5 8 g 、 6 6 %) を褐色の固体として得た。

30

【 0 1 7 9 】

工程 6 : 7 - tert - ブチル 1 - メチル 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 , 7 (8 H) - ジカルボキシレート (中間体 1 G) の調製。窒素雰囲気下で、上記生成物である中間体 1 F (3 . 7 0 g 、 1 3 . 6 4 m m o l) をエタノール (1 8 0 m L) に溶解し、ジ - tert - ブチルジカーボネート (3 . 8 7 g 、 1 7 . 7 3 m m o l) を加え、次いで D I E A (7 . 1 5 m L 、 4 0 . 9 m m o l) および 2 0 % 水酸化パラジウム - 炭素 (1 . 9 2 g 、 2 . 7 3 m m o l) を加えた。得られた黒色懸濁液を、パー水素化装置 (P a r r h y d r o g e n a t o r) を用いて水素雰囲気 (9 0 p s i (約 6 1 6 k P a)) 下で 4 8 時間撹拌した。この混合物をセライトのパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、飽和 $N a H C O_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。この有機層を無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の生成物である中間体 1 G を白色固体 (3 . 2 0 g 、 8 3 %) として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

40

【 0 1 8 0 】

50

工程 7 : 7 - tert - ブチル 1 - メチル 3 - プロモ - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ
[1 , 5 - a] ピラジン - 1 , 7 (8 H) - ジカルボキシレート (中間体 1 H) の調製。
中間体 1 G (3 . 2 0 g , 1 1 . 3 8 m m o l) をアセトニトリルに溶解し、NBS (2
. 4 3 g , 1 3 . 6 5 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この
混合物を濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。この有機層をブラインで洗浄し、無
水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色固体を得た。この固体を DCM に溶解し
、DCM 中の 1 0 % メタノールで溶出してシリカゲル柱に通し、生成物である中間体 1
H を黄色固体 (3 . 9 0 g , 9 5 %) として得た。

【 0 1 8 1 】

工程 8 : 3 - プロモ - 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テ
トラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 (中間体 1 I) の調製。上
記生成物である中間体 1 H (0 . 8 5 g , 2 . 3 6 m m o l) をメタノール (5 0 m L)
に溶解し、水 (1 0 m L) 中の LiOH (0 . 7 9 g , 1 8 . 8 8 m m o l) を加えた。
得られた溶液を 5 0 で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、氷上で冷却し、1 N
 HCl を用いて pH 3 にした。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、風乾し、所
望の酸中間体 1 I を白色固体 (0 . 6 2 g , 7 6 %) として得た。

10

【 0 1 8 2 】

工程 9 : (S) - tert - ブチル 3 - プロモ - 1 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メ
チルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ
[1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (中間体 1 J) の調製。酸中間
体 1 I (0 . 6 2 g , 1 . 7 9 m m o l) を DMF に溶解し、L - tert - ロイシンメ
チルアミド (0 . 3 1 g , 2 . 1 4 m m o l) を加え、次いで DIEA (0 . 9 4 m L 、
5 . 3 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を 2 0 分間攪拌し、HBTU (0 . 7 5 g
、1 . 9 7 m m o l) を一度に加え、この混合物を一晩攪拌した。この混合物を水で希釈
し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水、次いでブラインで連続して洗浄し、無水
 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、0 - 1 0 % メタノール / DCM の勾
配で溶出する順相クロマトグラフィによって精製し、生成物である中間体 1 J をオフホ
ワイトの固体 (0 . 6 8 g , 8 0 %) として得た。

20

【 0 1 8 3 】

工程 1 0 : (S) - tert - ブチル 1 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ
) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) - 3 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロイミ
ダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (化合物 1) の調製。中間
体 1 J (0 . 2 0 g , 0 . 4 2 m m o l) をジオキサン (4 m L) に溶解し、フェニルボ
ロン酸 (0 . 1 0 g , 0 . 8 5 m m o l) を加え、次いで 2 N Na_2CO_3 溶液 (0 .
7 0 m L , 1 . 3 9 m m o l) を加えた。得られた混合物を、窒素を用いて脱気し、テト
ラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 7 3 g , 0 . 0 6 m m o l
) を加えた。この混合物をマイクロ波反応器中で 1 5 0 で 2 0 分間加熱した。この反応
混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノールでリンスし、合わせた濾液および洗
浄液を濃縮した。残渣を、0 - 1 0 0 % ヘキサン / 酢酸エチルで溶出する順相クロマト
グラフィによって精製し、化合物 1 を黄色固体 (0 . 1 5 g , 7 5 %) として得た。

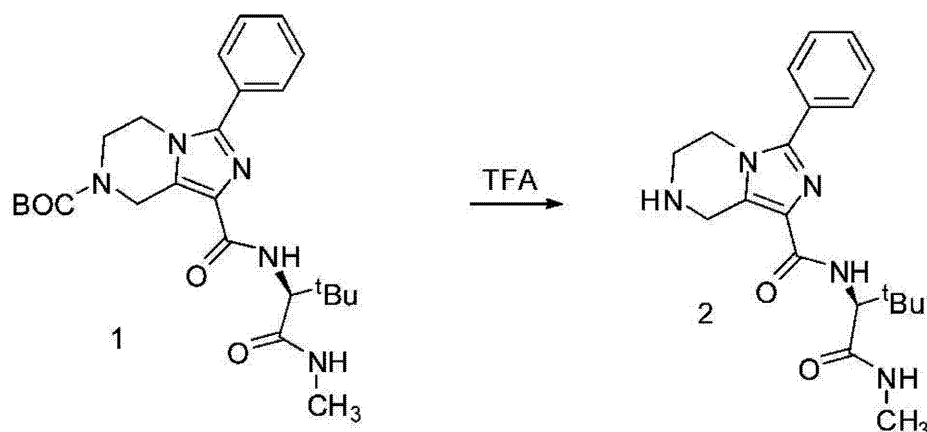
30

40

【 0 1 8 4 】

実施例 2 : (S) - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブ
タン - 2 - イル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a]
ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 2) の調製

【化 15】



10

【0185】

化合物 1 (150 mg、0.32 mmol) を DCM に溶解し、TFA (0.25 mL、3.20 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。この混合物を濃縮し、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。濾液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、0 - 30% 1 M メタノール性アンモニア/ジクロロメタンで溶出する順相クロマトグラフィによって精製し、所望の生成物、化合物 2 を白色固体 (0.10 g、85%) として得た。MS: m/z 370.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) : 1.05 (s、9H)、2.76 (s、3H)、3.16 (m、2H)、4.11 (m、2H)、4.37 (m、3H)、7.53 (m、3H)、7.71 (m、2H)。

20

【0186】

中間体 1 を形成するための中間体 1 J との反応におけるフェニルボロン酸の代わりに代替のボロン酸を使用したことを除いて、さらなる化合物 3 - 21 を、上に記載したのと同じ手順により合成した。例えば、3 - クロロフェニルボロン酸を用いて化合物 18 を合成した。次いでこれらの中間体を、実施例 2 に記載したようにして TFA を用いて脱保護し、さらなる化合物 3 - 21 を形成した。

30

【0187】

実施例 1 で中間体である中間体 1 J を形成するための中間体である中間体 1 I との反応において L - tert - ロイシンメチルアミドの代わりに代替のアミンを使用したことを除いて、化合物 2 について上に記載したのと同じ手順 (実施例 1 および 2) により、さらなる化合物 22 - 29 を合成した。例えば、L - tert - ロイシンメチルアミドの代わりに (S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - オールを使用したことを除いて、化合物 2 と同様にして化合物 22 を合成した。L - tert - ロイシンメチルアミドの代わりに (R) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - オールを使用したことを除いて、化合物 2 と同様にして化合物 23 を合成した。これらの得られた中間体を、実施例 2 に記載したようにして TFA を用いて脱保護し、さらなる化合物 22 - 29 を形成した。

40

【0188】

実施例 3 : tert - ブチル 3 - フェニル - 1 - (1, 3, 3 - トリメチルピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イルカルバモイル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 (8H) - カルボキシレート (化合物 30) の調製

【0189】

工程 1 : 7 - tert - ブチル 1 - メチル 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1, 7 (8H) - ジカルボキシレート (中間体 1 G) の調製。エタノール (150 mL) 中の 10% Pd/C (5.45 g) の撹拌した懸濁液に、窒素下で、エタノール (200 mL) 中の中間体 1 F (10.9 g、40.17 mmol) および tert - ブチルジカーボネート (10.85 g、48.20 mmol) の溶液を滴下した

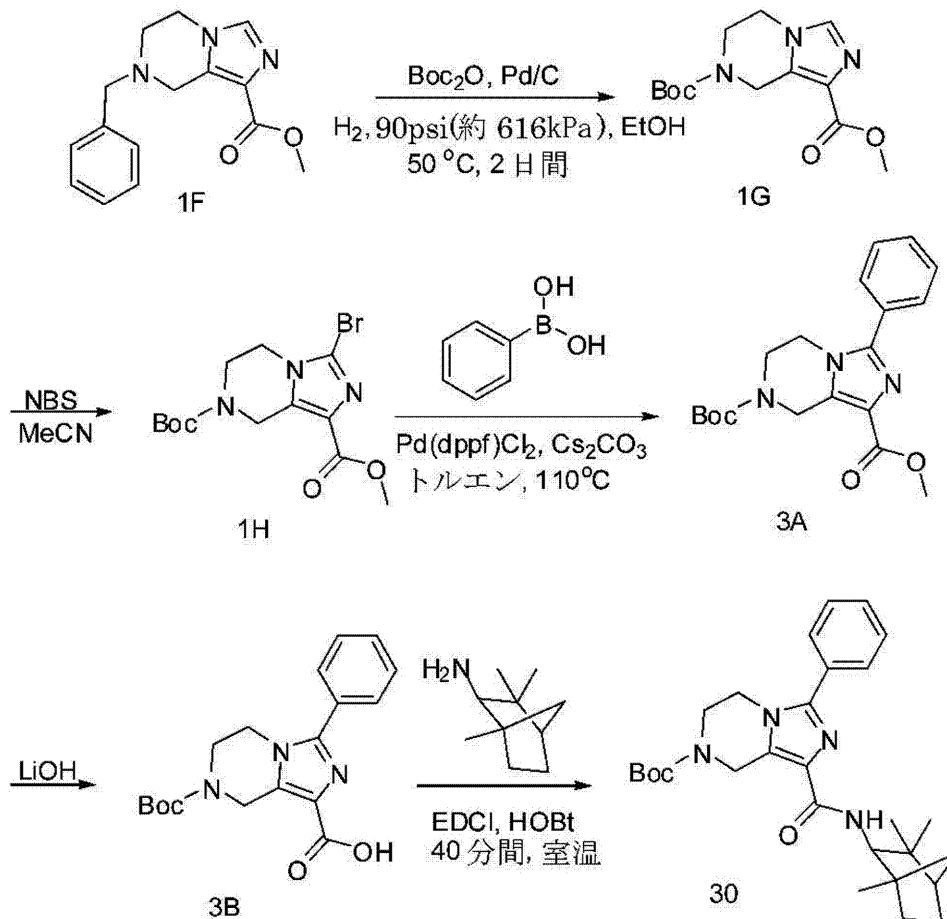
50

。得られた混合物を水素下で(90psi(約616kPa))、50℃で2日間撹拌した。この反応混合物を室温まで放冷した。この触媒をセライトに通して濾過することにより除去し、メタノールおよびエタノールで洗浄した。合わせた洗浄液および濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを、ヘキサン混合物中の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィ(シリカ)によって精製し、中間体1Gを白色固体として80%収率で得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) : 1.49(s、9H)、3.83(m、2H)、3.89(s、3H)、4.05(m、2H)、4.90(s、2H)、7.45(s、1H)。LCMS(+ESI) m/z 282.21[M+H]⁺。

【0190】

工程2: 7-tert-ブチル 1-メチル 3-プロモ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシレート(中間体1H)の調製。無水アセトニトリル(30mL)中の中間体1G(2g、7.11mmol)の撹拌した溶液に、室温で、NBS(1.30g、7.11mmol)を一度に加えた。得られた混合物を暗所で室温で24時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液を加え、この二層系混合物を室温で30分間激しく撹拌した。水層を分離し、この有機層をブラインで2回洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレーションし、粗生成物を得て、これを、酢酸エチル/ヘキサン混合物で溶出するカラムクロマトグラフィ(シリカ)で精製し、中間体1Hを白色固体として60%収率で得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) : 1.52(s、9H)、3.85(m、2H)、3.89(s、3H)、3.93(m、2H)、4.89(s、2H)。LCMS(+ESI) m/z 362.16[M+H]⁺、360.16[M+H]⁺。

【化16】



【0191】

工程3: 7-tert-ブチル 1-メチル 3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシレート(中間体3A)の調製

10

20

30

40

50

。中間体 1 H (2 g、5.55 mmol)、フェニルボロン酸 (2.07 g、16.65 mmol)、[Pd - (dppf) Cl₂] (0.45 g、10 mol %)、および炭酸セシウム (5.45 g、16.65 mmol) を入れた丸底フラスコにトルエン (無水でかつ脱気したもの; 80 mL) を加えた。この反応混合物を、攪拌しながら、アルゴン下で 110 に 6 時間加熱した。室温まで冷却した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。酢酸エチル/ヘキサン混合物で溶出するカラムクロマトグラフィ (シリカ) で精製することにより、中間体 3 A を白色固体 (70% 収率) として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 1.52 (s、9 H)、3.79 (m、2 H)、3.93 (s、3 H)、4.12 (m、2 H)、5.00 (s、2 H)、7.43 - 7.47 (m、3 H)、7.63 - 7.66 (m、2 H)。LCMS (+ESI) m/z 358.28 [M+H]⁺。

10

【 0192 】

工程 4 : 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 (中間体 3 B) の調製。THF (50 mL) 中の 7 - tert - ブチル 1 - メチル 3 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1, 7 (8 H) - ジカルボキシレート (3 A) (1.6 g、4.47 mmol) に、LiOH 水溶液 (18.5 mL の水中に 0.7 g) およびエタノール (13 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、1 N HCl 水溶液で pH 4 まで酸性にした。この水系懸濁液を、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、中間体 3 B を白色固体として定量的収率で得た。この物質を、さらに精製することなく次の工程で使用した。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 1.52 (s、9 H)、3.81 (m、2 H)、4.14 (m、2 H)、5.02 (s、2 H)、7.46 - 7.51 (m、3 H)、7.62 - 7.68 (m、2 H)。LCMS (+ESI) m/z 344.23 [M+H]⁺。

20

【 0193 】

工程 5 : 化合物 30 の合成。無水 DMF (20 mL) 中の中間体 3 B (0.47 g、1.36 mmol) に、EDCI (0.415 g、2.16 mmol)、HOBT (0.238 g、1.76 mmol) および TEA (0.35 g、3.4 mmol) を加えた。40 分後、(1, 3, 3 - トリメチル - ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル) アミン塩酸塩 (0.325 g、1.66 mmol) を加え、この反応混合物を一晩攪拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl 水溶液およびブラインで洗浄した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを、酢酸エチル/ヘキサン混合物で溶出するカラムクロマトグラフィ (シリカ) によって精製し、化合物 30 を白色固体 (79% 収率) として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) [回転異性体として] : 0.87 (s、3 H)、1.10 (s、3 H)、1.16 (s、3 H)、1.20 - 1.26 (m、2 H)、1.48 - 1.51 (m、2 H)、1.51 (s、9 H)、1.62 - 1.73 (m、2 H)、1.79 (s、1 H)、3.70 - 3.80 (m、3 H)、4.11 (m、2 H)、5.07 (m、2 H)、7.28 (br、1 H)、7.43 - 7.51 (m、3 H)、7.62 - 7.66 (m、2 H)。LCMS (+ESI) m/z 479.48 [M+H]⁺。

30

40

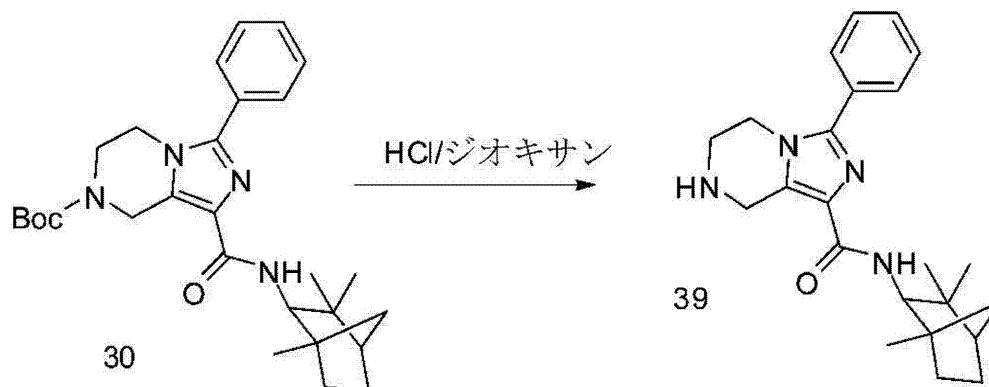
【 0194 】

フェニルボロン酸または 4 - クロロフェニルボロン酸を工程 3 で使用し、そして工程 5 の 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - アミンを代替のアミンで置き換えたことを除いて、化合物 30 について上に詳述したのと同じ手順により化合物 31 - 38 を合成した。例えば、工程 5 のアミンとしてアニリンを使用して化合物 32 を調製した。

【 0195 】

50

実施例 4 : 3 - フェニル - N - (1 , 3 , 3 - トリメチルピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド HCl (化合物 39) の調製
【化 17】



10

【0196】

乾燥 DCM (10 mL) 中の化合物 30 (0.5 g、1.04 mmol) の冷却し (0) かつ攪拌した溶液に、塩化水素 [4 M 1,4 - ジオキサン溶液] (5.2 mL、20.8 mmol) を加えた。この混合物を常温まで加温し、(塩化カルシウム乾燥管を付けて) 一晩攪拌したままにした。反応溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノールおよびジエチルエーテルと 2 回共沸し、標記の化合物を白色固体として定量的収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 379.36 [M+H]⁺。

20

【0197】

化合物 30 をそれぞれ化合物 31、32、33、34、35、37、38、および 36 で置き換えたことを除いて、基本的に化合物 39 の調製について上に記載したようにして、化合物 40 - 47 を調製した。

【0198】

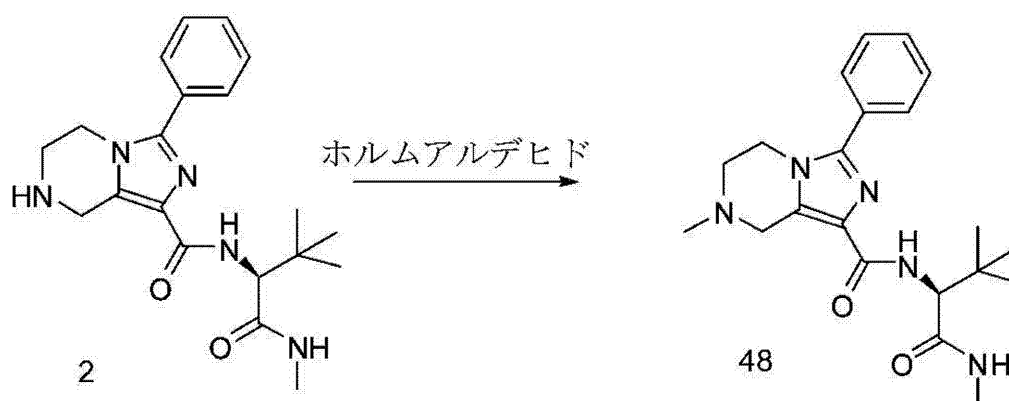
実施例 5 : (S) - N - (3,3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 7 - メチル - 3 - フェニル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ [1,5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 48) の調製。

30

【0199】

化合物 2 (140 mg、0.38 mmol) を THF に溶解し、0 °C まで冷却した。ホルムアルデヒド溶液 (37% 水溶液、30 mL、3.80 mmol) を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (112 mg、0.53 mmol) および酢酸 (27 mg、0.45 mmol) を加えた。この反応混合物を常温に戻し、一晩攪拌した。

【化 18】



40

【0200】

この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、10 分間攪拌した。この混合物

50

をDCMで希釈し、この有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を、アセトニトリル/水/0.5%酢酸で溶出する逆層クロマトグラフィによって精製し、所望の生成物である化合物48(84mg、58%)を白色固体として得た。MS:m/z 384.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) : 1.05(s、9H)、2.53(s、3H)、2.73(s、3H)、2.86(m、2H)、4.01(dd、2H)、4.18(m、2H)、4.32(s、1H)、7.52(m、3H)、7.71(m、2H)。

【0201】

化合物2の代わりに化合物9を使用したことを除いて、上記の化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物49を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物26を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物50を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物27を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物51を合成した。

10

【0202】

化合物2の代わりに化合物26を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物52を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物27を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物53を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりに3,3-ジメチルブタナール(2当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物54を合成した。

20

【0203】

ホルムアルデヒドの代わりにピバルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物55を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボキシルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物56を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物24を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物57を合成した。化合物2の代わりに化合物24を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物58を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物22を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物59を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合物22を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物2について上に記載したのと同じ手順により化合物60を合成した。

30

【0204】

ホルムアルデヒドの代わりにベンズアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物61を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにピリミジン-5-カルボアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物62を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにニコチンアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物63を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにフラン-2-カルボアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物64を合成した。

40

【0205】

ホルムアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物65を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(3当量)を使用したことを除いて、化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物66を合成した。同様に、化合物2の代わりに化合

50

物 2 3 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 6 7 を合成した。

【 0 2 0 6 】

化合物 2 の代わりに化合物 2 3 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 6 8 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 5 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 6 9 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 5 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 0 を合成した。

10

【 0 2 0 7 】

ホルムアルデヒドの代わりに 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボアルデヒド (3 当量) を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 1 を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにチアゾール - 2 - カルボアルデヒド (3 当量) を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 2 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 1 1 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 3 を合成した。

【 0 2 0 8 】

化合物 2 の代わりに化合物 1 1 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 4 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 0 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 5 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 1 1 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにピリミジン - 5 - カルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 6 を合成した。

20

【 0 2 0 9 】

2 の代わりに化合物 2 8 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにピリミジン - 5 - カルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 7 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 8 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 8 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 1 9 6 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 7 9 を合成した。

30

【 0 2 1 0 】

化合物 2 の代わりに化合物 1 9 6 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 0 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 1 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 1 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 9 を使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 2 を合成した。

【 0 2 1 1 】

化合物 2 の代わりに化合物 2 9 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 3 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 2 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 4 を合成した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにアセトンを使用したことを除いて、化合物 4 8 について上に記載したのと同じ手順により化合物 8 5 を合成した。

40

【 0 2 1 2 】

実施例 1、工程 9 において、L - t e r t - ロイシンメチルアミドの代わりに (S) - メチル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノエートを使用したことを除いて、化合物 4 8

50

について上に記載したのと同じ手順により化合物 86 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 282 を使用したことを除いて、化合物 48 について上に記載したのと同じ手順により化合物 87 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 282 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 48 について上に記載したのと同じ手順により化合物 88 を合成した。

【0213】

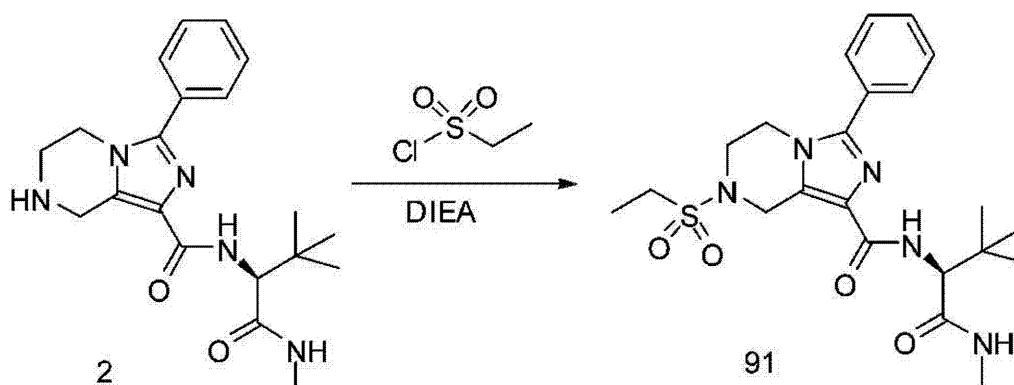
化合物 2 の代わりに化合物 282 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにアセトンを使用したことを除いて、化合物 48 について上に記載したのと同じ手順により化合物 89 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 282 を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 48 について上に記載したのと同じ手順により化合物 90 を合成した。

10

【0214】

実施例 6：(S)-N(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 91)の調製

【化19】



20

【0215】

化合物 2 (150 mg、0.41 mmol) を DCM に溶解し、0 °C まで冷却した。エタンスルホニルクロリド (62.2 mg、0.49 mmol) を加え、次いで DIEA (0.21 mL、1.22 mmol) を加えた。この反応混合物を常温まで加温し、一晚撹拌した。この混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。この有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を、10-50% メタノール/DCM の勾配で溶出する順相クロマトグラフィによって精製し、化合物 91 を白色固体 (0.13 g、69%) として得た。MS: m/z 462.34 [M+H]⁺。

30

【0216】

エタンスルホニルクロリドの代わりにメチルスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 91 について上に記載したのと同じ手順により化合物 92 を合成した。同様に、エタンスルホニルクロリドの代わりに 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 91 について上に記載したのと同じ手順により化合物 93 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりにプロパン-2-スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 91 について上に記載したのと同じ手順により化合物 94 を合成した。

40

【0217】

エチルスルホニルクロリドの代わりに 2-メチルプロパン-1-スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 91 について上に記載したのと同じ手順により化合物 95 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 91 について上に記載したのと同じ手順により化合物 9

50

6 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりに 2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 9 7 を合成した。

【 0 2 1 8 】

エチルスルホニルクロリドの代わりに 2 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 9 8 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりに 3 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 9 9 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 0 を合成した。

10

【 0 2 1 9 】

2 の代わりに化合物 2 2 を使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 1 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 2 を使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 2 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 4 を使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 3 を合成した。

20

【 0 2 2 0 】

化合物 2 の代わりに化合物 2 4 を使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 4 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 2 5 を使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 5 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - クロロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 6 を合成した。

30

【 0 2 2 1 】

エチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - トリフルオロメチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 7 を合成した。同様に、エチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - シアノベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 8 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 1 1 を使用し、エチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 0 9 を合成した。

【 0 2 2 2 】

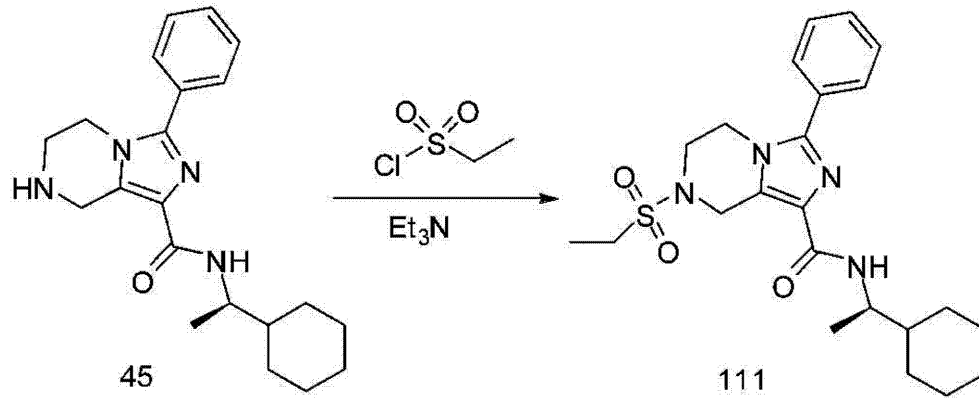
L - t e r t - ロイシンメチルアミドの代わりに (S) - アミノ - N - メチルプロパンアミドを使用し、そしてエチルスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用したことを除いて、化合物 9 1 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 1 0 を合成した。

40

【 0 2 2 3 】

実施例 7 : (R) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 7 - (エチルスルホニル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 1 1 1) の調製

【化20】



10

【0224】

化合物45(1mLの無水DMF中に1当量)にTEA(5当量)を加えた。次いで、エチルスルホニルクロリド(1mLの無水DMF中に1.2当量)のアリコートがこのバイアルに加え、これを密閉して室温で一晩撹拌した。減圧での遠心エバポレーション(centrifugal evaporation)によって溶媒を除去した。残渣をDCM(2mL)に溶解し、10% K₂CO₃溶液(1mL)および水(2×1mL)で逐次的に洗浄した。合わせた有機抽出液を減圧下で乾固するまでエバポレーションした。所望の生成物である化合物111を質量分析を指標とするLCによって単離した。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 1.00-1.29(m、5H)、1.18(d、3H、J=6.8)、1.38-1.46(m、1H)、1.40(t、3H、J=7.4)、1.60-1.68(m、1H)、1.70-1.85(m、4H)、3.15(q、2H、J=7.4)、3.69-3.73(m、2H)、3.94-4.02(m、1H)、4.16-4.20(m、2H)、5.01(s、2H)、6.94(br d、1H)、7.44-7.52(m、3H)、7.60-7.64(m、2H)。LCMS(+ESI) m/z 445.15[M+H]⁺。

20

【0225】

化合物45の代わりに化合物39を使用したことを除いて、化合物111について上に記載したのと同じ手順により化合物112を合成した。化合物45の代わりに化合物40を使用したことを除いて、化合物111について上に記載したのと同じ手順により化合物113を合成した。化合物45の代わりに化合物41を使用したことを除いて、化合物111について上に記載したのと同じ手順により化合物114を合成した。

30

【0226】

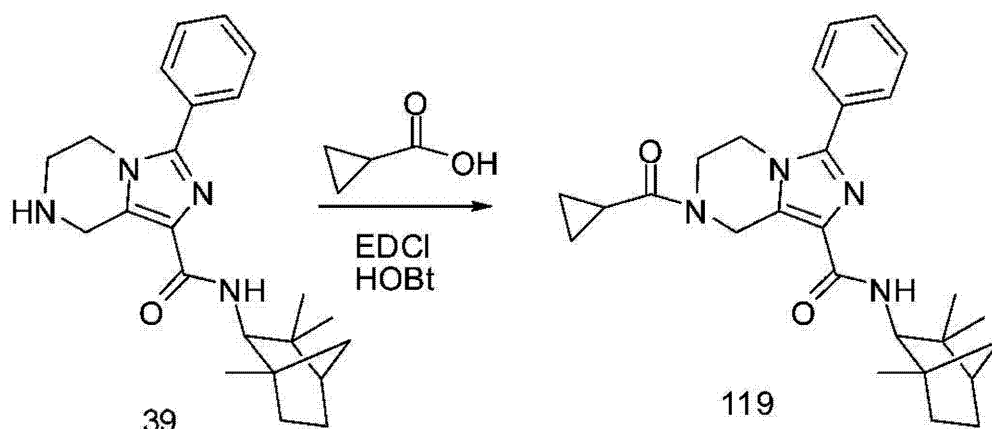
同様に、化合物45の代わりにそれぞれ化合物44、42、46または47を使用したことを除いて、化合物111について上に記載したのと同じ手順により化合物115-118を合成した。

【0227】

実施例8: 7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチル-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物119)の調製

40

【化 2 1】



10

【0228】

無水DMF (2 mL) 中のシクロプロパンカルボン酸 (1.2 当量) の溶液に EDCI (1.6 当量)、HOBt (1.3 当量) および TEA (5 当量) を分散させた。このバイアルを密閉し、室温で 40 分間撹拌した。化合物 39 (1 mL の無水 DMF 中に 1 当量) をこのバイアルに加え、次いでこれを密閉し、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下での遠心エバポレーションにより除去した。残渣を DCM (2 mL) に溶解し、10% K_2CO_3 溶液 (1 mL) および水 (1 mL) で逐次的に洗浄した。次いで、水の洗浄液を DCM (0.5 mL) で再抽出し、合わせた有機抽出液を減圧下で乾固するまでエバポレーションした。所望の生成物、化合物 119、を質量分析を指標とする LC により単離した。LCMS (+ESI) m/z 447.38 [M+H]⁺。

20

【0229】

シクロプロパンカルボン酸の代わりに別のカルボン酸を使用したことを除いて、化合物 119 について上に記載したのと同じ手順により化合物 120 - 123 を調製した。例えば、フラン - 2 - カルボン酸を使用して化合物 122 を合成した。

【0230】

化合物 39 の代わりに化合物 40 を使用したことを除いて、化合物 119 について上に記載したのと同じ手順により化合物 124 を合成した。化合物 39 の代わりに化合物 40 を使用し、そしてシクロプロピルカルボン酸の代わりに安息香酸を使用したことを除いて、化合物 119 について上に記載したのと同じ手順により化合物 125 を合成した。

30

【0231】

同様に、化合物 39 の代わりに化合物 1 を使用したことを除いて、化合物 126 を同じ手順により合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 2 を、そしてシクロプロピルカルボン酸の代わりに安息香酸を使用して、化合物 127 を合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 2 を、そしてシクロプロピルカルボン酸の代わりにフラン - 2 - カルボン酸を使用して、化合物 128 を同じ手順により合成した。化合物 39 の代わりに化合物 41 を使用して、化合物 129 を同じ手順により合成した。

【0232】

化合物 39 の代わりに化合物 42 を使用し、そしてシクロプロパンカルボン酸の代わりに安息香酸を使用したことを除いて、化合物 119 について上に記載したのと同じ手順により化合物 130 を合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 42 を使用したことを除いて、化合物 131 を同じ手順により合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 45 を用いて、化合物 132 を同じ手順により合成した。

40

【0233】

化合物 39 の代わりに化合物 45 を使用し、そしてシクロプロパンカルボン酸の代わりにピバル酸を使用したことを除いて、化合物 119 について上に記載したのと同じ手順により化合物 133 を合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 46 を使用することによって、化合物 134 を合成した。同様に、化合物 39 の代わりに化合物 46 を使

50

用し、そしてシクロプロパンカルボン酸の代わりにテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸を使用することによって、化合物 1 3 5 を得た。

【 0 2 3 4 】

化合物 3 9 の代わりに化合物 4 7 を使用したことを除いて、化合物 1 1 9 の合成について記載したのと同じ手順により化合物 1 3 6 を合成した。

【 0 2 3 5 】

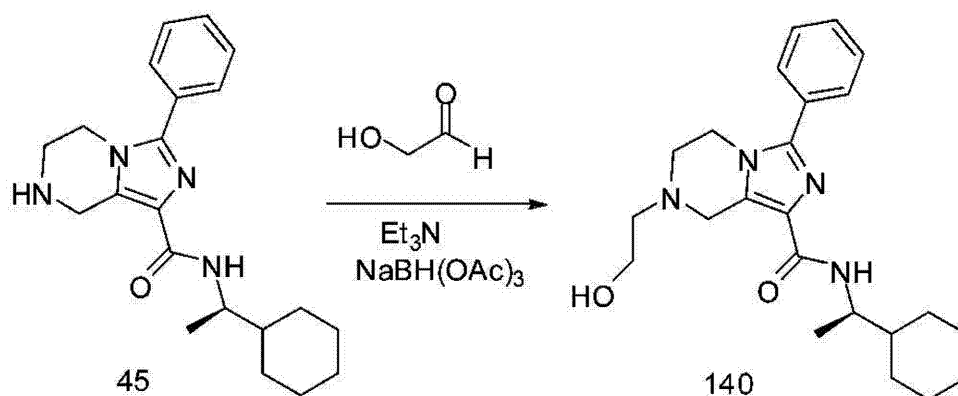
化合物 3 9 の代わりに化合物 4 7 を使用し、そしてシクロプロピルカルボン酸の代わりにピバル酸を使用したことを除いて化合物 1 1 9 の合成について記載したのと同じ手順を使用して化合物 1 3 7 を合成した。同様に、化合物 3 9 の代わりに化合物 4 7 を、そしてシクロプロピルカルボン酸の代わりにフラン - 3 - カルボン酸を使用することによって、化合物 1 3 8 を得た。化合物 3 9 の代わりに化合物 4 5 を使用し、そしてシクロプロパンカルボン酸の代わりにテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸を使用したことを除いて、化合物 1 3 9 を同じ手順により合成した。

10

【 0 2 3 6 】

実施例 9 : (R) - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 1 4 0) の調製

【 化 2 2 】



20

【 0 2 3 7 】

無水 D C E (2 m L) 中のアミン、化合物 4 5 (1 当量) に T E A (5 当量) を加えた。2 - ヒドロキシアセトアルデヒド (1 m L の無水 D C E 中の 1 . 2 当量) をこのバイアルに加え、これを密閉し、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 当量) を少しずつ加え、このバイアルを密閉し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下での遠心エバポレーションによって除去した。飽和炭酸ナトリウム溶液 (1 m L) をこのバイアルに加え、次いでこれを密閉し、およそ 2 0 分間超音波処理した。D C M (2 m L) を加え、このバイアルをおよそ 5 分間超音波処理した。この有機層を取り除き、残りの水層を D C M (1 m L) で再抽出した。合わせた有機抽出液を減圧下で乾固するまでエバポレーションした。化合物 1 4 0 を質量分析を指標とする L C によって精製した。L C M S (+ E S I) m / z 3 9 7 . 1 8 [M + H] ⁺。

30

40

【 0 2 3 8 】

化合物 4 5 の代わりに化合物 4 7 を使用し、および 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにテトラヒドロフラン - 3 - カルボキシアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 1 4 0 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 4 1 を合成した。

【 0 2 3 9 】

化合物 4 5 の代わりに化合物 3 9 を使用し、そして 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 1 4 0 について上に記載したのと同じ手順により化合物 1 4 2 を合成した。化合物 4 5 の代わりに化合物 3 9 を使用したことを除いて、化合物 1 4 3 を同じ手順により合成した。同様に、化合物 4 5 の代わりに化合物 3 9 を使用し、そして 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトア

50

ルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物144を同じ手順により合成した。

【0240】

化合物45の代わりに化合物40を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物145を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物40を使用したことを除いて、化合物146を同じ手順により合成した。化合物45の代わりに化合物40を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物147を同じ手順により合成した。

10

【0241】

化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物148を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物149を合成した。

【0242】

化合物45の代わりに化合物41を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物150を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物41を使用したことを除いて、化合物151を同じ手順により合成した。

20

【0243】

化合物45の代わりに化合物41を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物152を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用したことを除いて、化合物153を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物41を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにプロピオンアルデヒドを使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物154を合成した。

30

【0244】

化合物45の代わりに化合物44を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物155を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物44を使用したことを除いて、化合物156を同じ手順により合成した。化合物45の代わりに化合物42を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物157を同じ手順により合成した。

【0245】

化合物45の代わりに化合物42を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物158を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物42を使用したことを除いて、化合物159を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物43を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物160を同じ手順により合成した。

40

【0246】

化合物45の代わりに化合物43を使用し、そして2-ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド(10当量)を使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順により化合物161を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物43を使用したことを除いて、化合物140について上に記載したのと同じ手順

50

により化合物 162 を合成した。同様に、2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 163 を同じ手順により合成した。

【0247】

2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (10 当量) を使用したことを除いて、化合物 140 について上に記載したのと同じ手順により化合物 164 を合成した。同様に、化合物 45 の代わりに化合物 47 を使用し、そして 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 165 を同じ手順により合成した。同様に、化合物 45 の代わりに化合物 47 を使用したことを除いて、化合物 166 を同じ手順により合成した。

【0248】

化合物 45 の代わりに化合物 46 を使用し、そして 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 140 について上に記載したのと同じ手順により化合物 167 を合成した。同様に、化合物 45 の代わりに化合物 46 を使用し、そして 2 - ヒドロキシアセトアルデヒドの代わりにアセトアルデヒド (10 当量) を使用したことを除いて、化合物 168 を同じ手順により合成した。同様に、化合物 45 の代わりに化合物 46 を使用したことを除いて、化合物 169 を同じ手順により合成した。

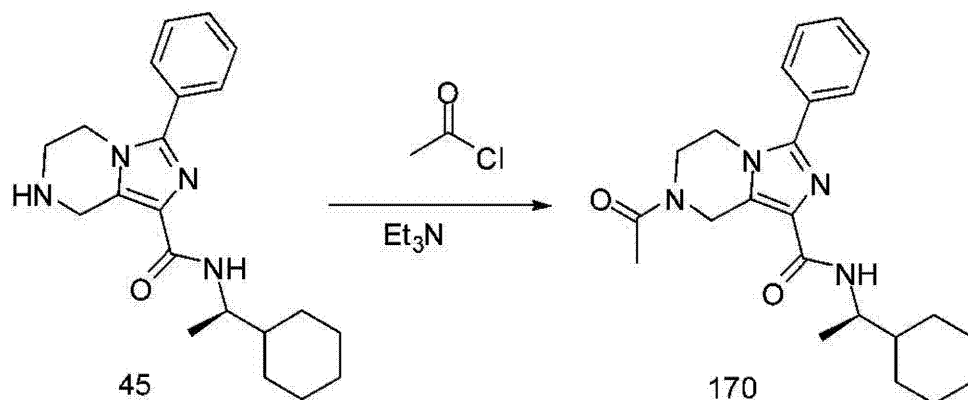
10

【0249】

実施例 10 : (R) - 7 - アセチル - N - (1 - シクロヘキシルエチル) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキサミド (化合物 170) の調製

20

【化23】



30

【0250】

中間体 45 (1 mL の無水 DCM または DMF 中に 1 当量) に TEA (5 当量) を加えた。塩化アセチル (1 mL の無水 DCM または DMF 中に 1.2 当量) のアリコートがこのバイアルに加え、次いでこれを密閉し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下での遠心エバポレーションによって除去した。残渣を DCM (2 mL) に溶解し、2 M Na₂CO₃ (1 mL) および水 (1 mL) で逐次的に洗浄した。次いで水の洗浄液を DCM (0.5 mL) で再抽出し、合わせた有機抽出液を減圧下で乾固するまでエバポレーションした。化合物 170 を質量分析を指標とする LC によって精製した。MS : m/z 395.17 [M + H]⁺。

40

【0251】

化合物 45 の代わりに化合物 39 を使用し、そして塩化アセチルの代わりに 2 - イソシアナトプロパンを使用したことを除いて、化合物 170 について上に記載したのと同じ手順により化合物 171 を合成した。化合物 45 の代わりに化合物 40 を使用したことを除いて、化合物 170 について上に記載したのと同じ手順により化合物 172 を合成した。同様に、化合物 45 の代わりに化合物 41 を使用したことを除いて、化合物 170 について上に記載したのと同じ手順により化合物 173 を合成した。

50

【0252】

化合物45の代わりに化合物2を使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物174を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物44を使用したことを除いて、化合物175を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物46を使用したことを除いて、化合物176を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物47を使用したことを除いて、化合物177を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物39を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物178を同じ手順により合成した。

【0253】

化合物45の代わりに化合物40を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物179を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物180を同じ手順により合成した。

【0254】

化合物45の代わりに化合物41を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物181を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物44を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物182を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物42を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物183を同じ手順により合成した。

【0255】

化合物45の代わりに化合物43を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物184を合成した。同様に、塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物185を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物46を使用し、および塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物186を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物47を使用し、そして塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用したことを除いて、化合物187を同じ手順により合成した。

【0256】

化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりに3,3-ジメチルブタノイルクロリドを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物188を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりに塩化プロピオニルを使用したことを除いて、化合物189を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりに塩化ピバロイルを使用したことを除いて、化合物190を同じ手順により合成した。

【0257】

化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりにイソブチリルクロリドを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物191を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりに2-イソシアネート-2-メチルプロパンを使用したことを除いて、化合物192を同じ手順により合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりに1-イソシアナトプロパンを使用したことを除いて、化合物170について上に記載したのと同じ手順により化合物193を合成した。同様に、化合物45の代わりに化合物2を使用し、そして塩化アセチルの代わりにイソシアナトベンゼンを使用したことを除いて、化合物194を同じ手順により合成した。

10

20

30

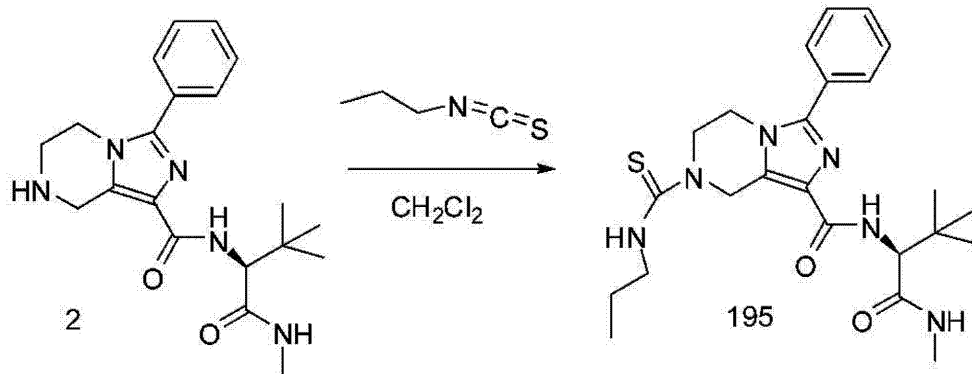
40

50

【0258】

実施例11：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(プロピルカルバモチオイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物195)の調製

【化24】



10

【0259】

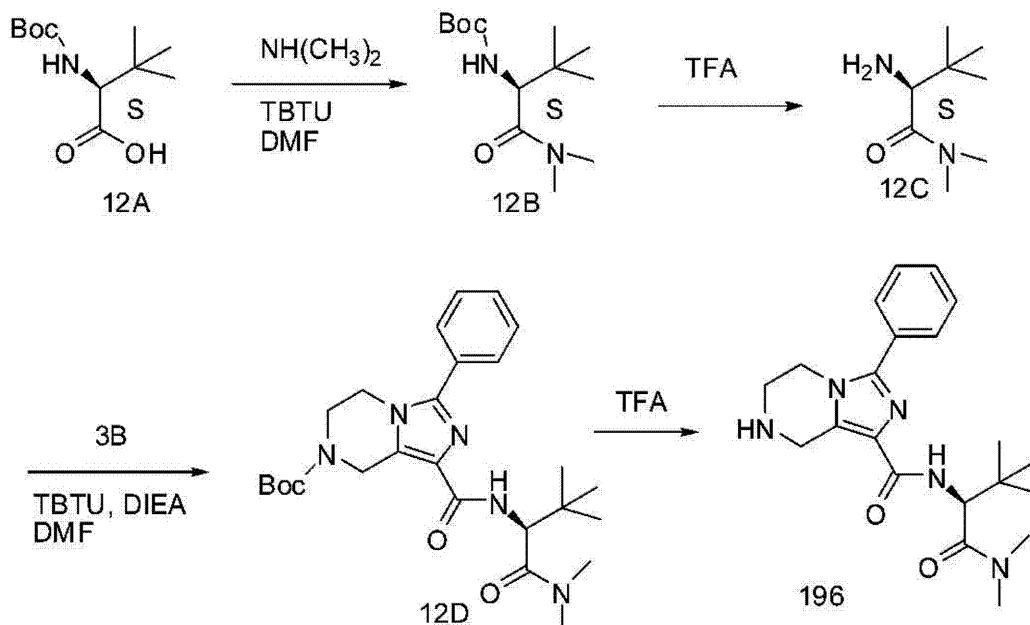
化合物2(上記の実施例1および実施例2を参照)(0.0600g、0.162mmol)を1mLのジクロロメタンに溶解した。プロピルイソチオシアネート(0.0195g、0.195mmol)をこの溶液に加え、この反応混合物を常温で20時間撹拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水およびブラインで連続して洗浄した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、化合物195(0.056g; 73%)を薄黄色固体として得た。MS:m/z 471.41[M+H]⁺

20

【0260】

実施例12：(S)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物196)の調製

【化25】



30

40

【0261】

工程1：中間体12Bの調製。中間体12A(0.2g、0.86mmol)を、0でDMF(3mL)に溶解した。ジメチルアミン(2M THF溶液、2.15mL)を加え、次いでHBTU(0.49g、1.29mmol)を加えた。この反応混合物を常

50

温までゆっくり加温し、一晚攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈した。この橙色溶液を水で数回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。この有機層を濃縮し、中間体 2 B を得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS : m/z 259.3 [M + H]⁺。

【0262】

工程 2 : 中間体 1 2 C の調製。中間体 1 2 B を塩化メチレン (1 mL) および TFA (1 mL) に溶解した。この反応混合物を常温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、1 2 C (TFA 塩) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0263】

工程 3 : 中間体 1 2 D の調製。DMF (3 mL) 中の中間体 3 B (0.3 g、0.85 mmol) に、1 2 C (0.25 g、1.58 mmol)、DIEA (0.45 g、3.5 mmol)、および TBTU (0.3 g、0.96 mmol) を加えた。この反応混合物を常温で 24 時間攪拌した。水を加え、この反応混合物を塩化メチレンで抽出した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。この粗製物質を順相クロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル ; 0 - 100 % の勾配) を用いて精製し、中間体 1 2 D を油状物 (0.31 g) として得た。

【0264】

工程 4 : 化合物 1 9 6 の調製。中間体 1 2 D (0.31 g、0.62 mmol) を塩化メチレン (2 mL) および 1 mL の TFA に溶解した。この反応混合物を常温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をメタノール (2 mL) に溶解した。この溶液をスルホン酸 SPE カラムに通して濾過し、過剰の TFA を除去した。メタノール中の 2 N アンモニアをこのカラムに加えることによって所望の化合物を得た。この溶離液を濃縮し、化合物 1 9 6 を白色固体 (0.2 g) として得た。MS : m/z 384.27 [M + H]⁺。

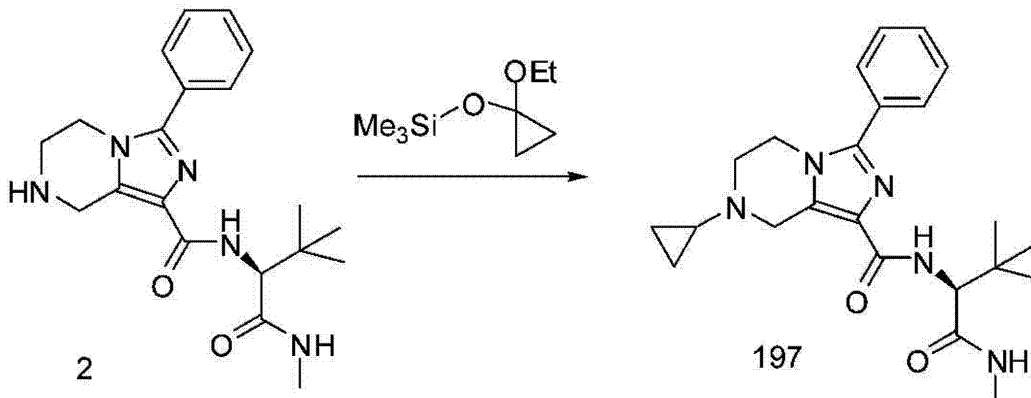
【0265】

実施例 13 : (S) - 7 - シクロプロピル - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 1 9 7) の調製

【0266】

化合物 2 (60 mg、0.16 mmol) をメタノールに溶解し、(1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (170 mg、0.94 mmol) を加え、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (46 mg、0.73 mmol) および酢酸 (98 mg、1.62 mmol) を加えた。この反応混合物を 60 °C で一晚加熱し、室温まで冷却し、濾過し、濃縮した。

【化 2 6】



【0267】

残渣を DCM で希釈し、2 N NaOH およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗製混合物を、10 - 20 % メタノール / DCM の勾

配で溶出する順相クロマトグラフィを用いて精製し、化合物 197 を白色固体 (35 mg、51%) として得た。MS: m/z 410.17 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 0.45 (m, 2H)、0.55 (m, 2H)、0.94 (s, 9H)、1.95 (m, 1H)、2.61 (d, 3H)、2.97 (m, 2H)、4.08 (d, 2H)、4.13 (t, 2H)、4.33 (d, 1H)、7.52 (m, 4H)、7.74 (m, 2H)、8.18 (m, 1H)。

【0268】

化合物 2 の代わりに化合物 282 を使用したことを除いて、化合物 197 と同様にして化合物 198 を合成した。同様に、化合物 2 の代わりに化合物 314 を使用したことを除いて、化合物 197 と同様にして化合物 199 を合成した。

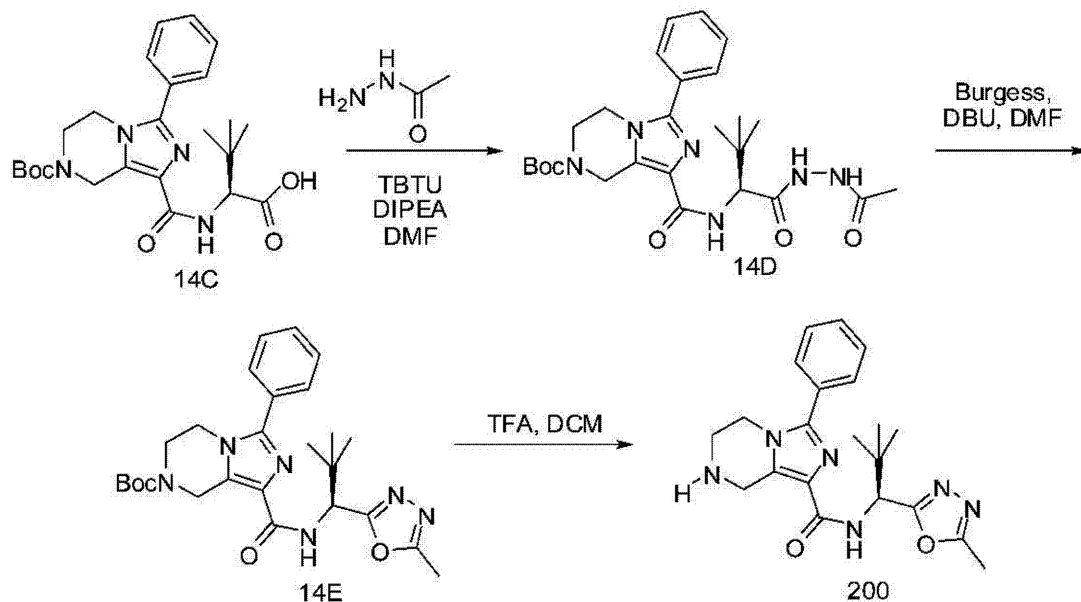
【0269】

実施例 14 : (S)-N-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド (化合物 200) および (S)-N-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド (化合物 201) の調製

【0270】

工程 1 : (S)-tert-ブチル 1-(1-(2-アセチルヒドラジニル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (14D) の合成。中間体 14C (50 mg、0.11 mmol) を 20 mL バイアル中で DMF (2 mL) に溶解した。アセチルヒドラジド (9 mg、0.12 mmol) を加え、次いで DIPEA (38 μL、0.22 mmol) を加えた。この混合物を、均一になるまでボルテックスにかけた。TBTU (40 mg、0.12 mmol) を加え、この反応を 3 時間撹拌した後に、LC/MS により出発物質が消費されたことが示された。飽和 NaHCO₃ (2 mL) を加えてクエンチし、この反応液を EtOAc (2 × 2 mL) で抽出した。これらの有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、中間体 14D を薄黄色油状物 (48 mg、85% 収率) として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS (+ESI) m/z 513.3 [M+H]⁺。

【化 27】



【0271】

工程 2 : (S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1

10

20

30

40

50

, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) プロピルカルバモイル) - 3 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (1 4 E) の合成。中間体 1 4 D (4 8 m g , 9 4 μ m o l) を T H F (1 m L) に取り込み、2 m L マイクロ波反応バイアルに加えた。D B U (2 1 μ L , 0 . 1 4 m m o l) をこの反応液に加え、次いで B u r g e s s 試薬 (1 1 2 m g , 4 6 8 μ m o l) を加えた。このバイアルに蓋をし、この反応混合物を 1 5 0 に 5 分間加熱した後は、いくらかの出発物質がまだ残っていた。さらなる B u r g e s s 試薬 (1 当量) を加え、この反応液を 1 5 0 に 1 0 分間加熱した。L C / M S により、出発物質が消費されたことが示された。この反応液を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 m L) および E t O A c (2 m L) で希釈した。この有機層を除去し、この水層を E t O A c (2 m L) で抽出した。これらの有機層を合わせ、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。残渣を、1 0 % E t O A c / ヘキサンから 6 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配を使用するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィによって精製した。これにより、中間体 1 4 E を透明な油状物 (2 5 m g , 5 4 % 収率) として得た。L C M S (+ E S I) m / z 4 9 5 . 3 [M + H] ⁺。

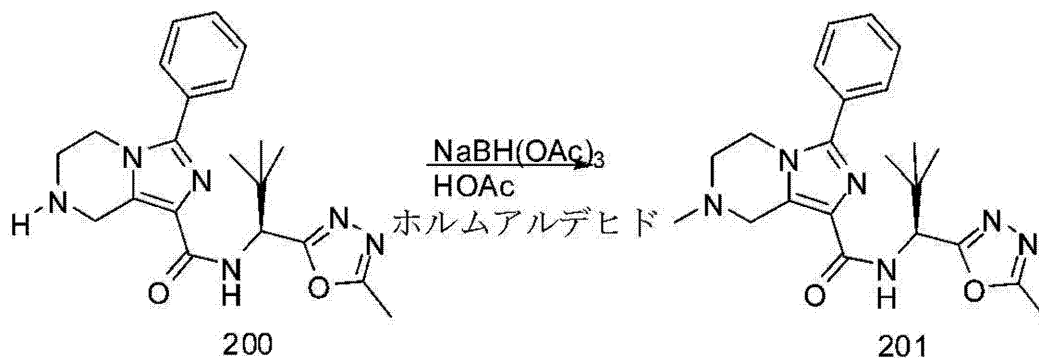
10

【 0 2 7 2 】

工程 3 : 化合物 2 0 0 の合成。中間体 1 4 E (2 0 m g , 0 . 0 4 m m o l) を D C M 中の 2 5 % T F A (1 m L) に取り込んだ。この反応液を 1 時間撹拌した後に、完結していることが L C / M S によって判明した。飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加えることによって、この反応混合物を中和した (p H 7 - 8) 。この溶液を D C M (3 × 1 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を無水 N a ₂ S O ₄ 乾燥し、濾過し、エバポレーションし、化合物 2 0 0 を得て、これを、さらに精製することなく使用した。L C M S (+ E S I) m / z 3 9 5 . 0 [M + H] ⁺。

20

【 化 2 8 】



30

【 0 2 7 3 】

化合物 2 0 0 を T H F (0 . 5 m L) に取り込み、撹拌棒を備えた 2 m L のマイクロ波バイアルに移した。ホルムアルデヒド (3 6 μ L , 0 . 4 m m o l) を加え、H O A c (3 μ L , 0 . 0 5 3 m m o l) を加えた。混合後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) を加えた。このバイアルに蓋をし、この反応液を 1 5 0 で 5 分間加熱した。L C / M S によって、この反応が約 7 0 % 完結していることが示された。この反応液を 1 6 0 でさらに 5 分間加熱した。この反応は、L C / M S によると 9 0 % 超完結していたが、他の生成物が生成し始めていたため、この反応を停止させた。この反応混合物を 2 m L の飽和 N a H C O ₃ 水溶液で希釈し、この溶液をボルテックスにかけた。この溶液を D C M (3 × 1 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。所望の生成物である化合物 2 0 1 を、1 0 0 % E t O A c から E t O A c 中の 5 % M e O H への勾配を使用するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィにより、黄色油状物 (1 3 m g , 7 9 % 収率) として得た。L C M S (+ E S I) m / z 4 0 9 . 2 [M + H] ⁺。

40

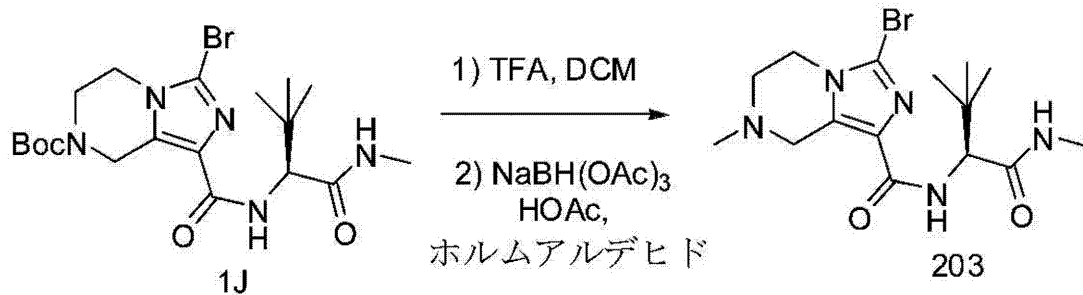
【 0 2 7 4 】

50

ホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを使用したことを除いて、化合物 201 と同様にして化合物 202 を合成した。

【0275】

実施例 15：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソピタン-2-イル)-7-メチル-3-(フェニルエチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 203)の調製【化29】



10

【0276】

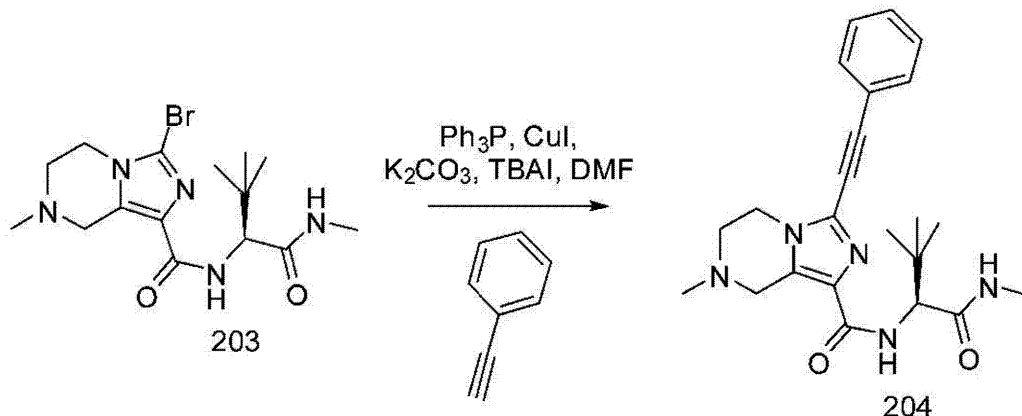
中間体 1J (80 mg、0.16 mmol) を DCM 中の 25% TFA (2 mL) に取り込んだ。この反応液を 1 時間攪拌した後に、LC/MS によると完結していることが判明した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることによってこの反応混合物を中和した (pH 7-8)。この溶液を DCM (3 × 1 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。残渣を THF (0.5 mL) に溶解し、攪拌棒を備えた 2 mL のマイクロ波バイアルに移した。ホルムアルデヒド (144 μL、1.6 mmol) を加え、次いで HOAc (12 μL、0.21 mmol) を加えた。すべてのものを一緒に混合した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、0.24 mmol) を加えた。このバイアルに蓋をし、この反応を 160 °C で 5 分間加熱した。LC/MS により、LC/MS によるとこの反応が 90% 超完結していることが示された。この反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) で希釈し、この混合物をボルトックスにかけ、1 mL の DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。所望の生成物である化合物 203 を、100% EtOAc から EtOAc 中の 5% MeOH の勾配を使用するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィによって、黄色油状物 (51 mg、78% 収率) として単離した。LCMS (+ESI) m/z 387.2 [M+H]⁺。

20

30

【0277】

実施例 16：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソピタン-2-イル)-7-メチル-3-(フェニルエチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 204)の調製【化30】



40

【0278】

50

化合物 203 (20 mg、52 μmol) を、マイクロ波バイアル中で DMF (1 mL) に溶解した。この溶液に、 Ph_3P (14 mg、52 μmol)、フェニルアセチレン (5 mg、52 μmol)、 CuI (10 mg、52 μmol)、 K_2CO_3 (21 mg、155 μmol) および TBAI (2 mg、5 μmol) を加えた。この反応液に蓋をし、160 で 10 分間のマイクロ波照射にかけた。LC/MS により、生成物への転化率が約 50% であることが示された。さらなるフェニルアセチレン (2.5 mg、0.5 当量) を加え、この反応液を照射し、160 でさらに 10 分間加熱した。この反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 mL) で希釈し、 EtOAc (2 \times 1 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。100% EtOAc から EtOAc 中の 5% MeOH の勾配を使用するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィにより、所望の生成物である化合物 204 を、油状物 (7.5 mg、36%) として得た。LCMS (+ESI) m/z 408.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0279】

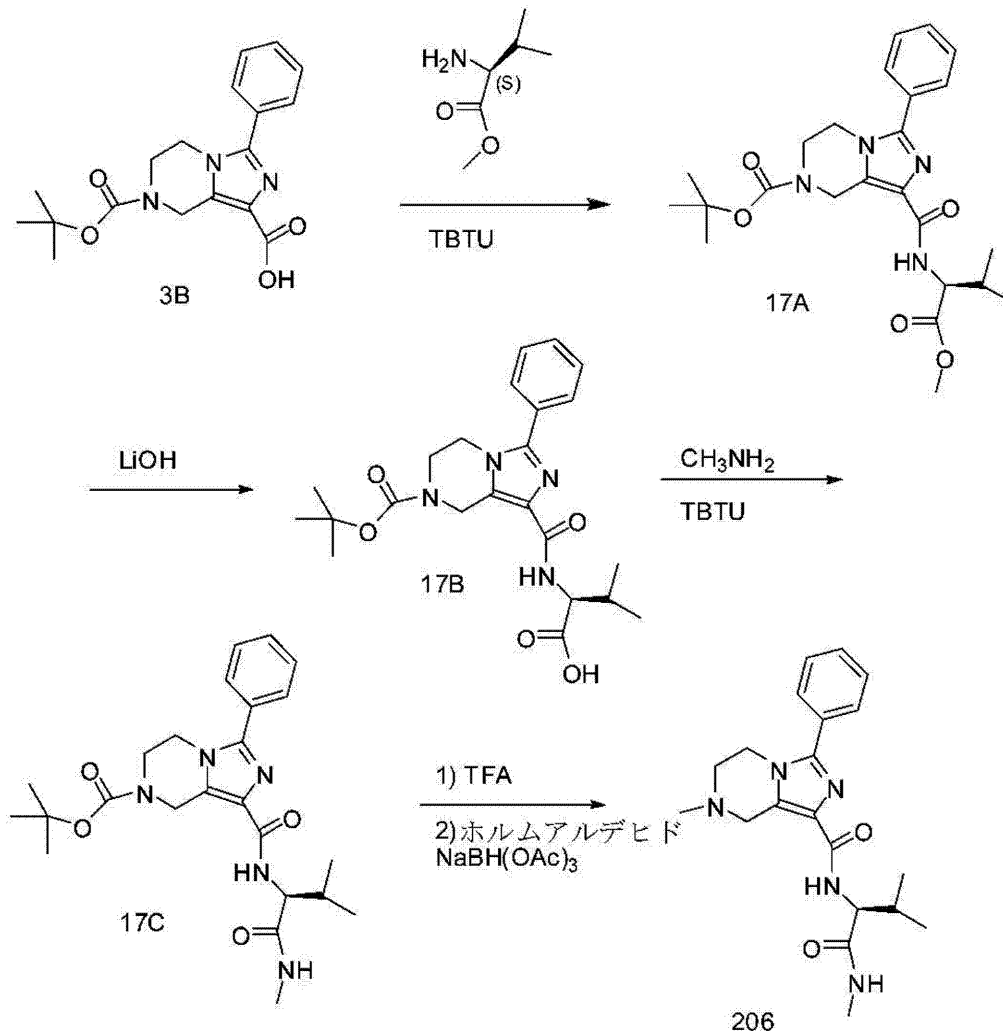
フェニルアセチレンの代わりに 3-エチルピリジンを使用したことを除いて、化合物 204 について上に記載したようにして化合物 205 を調製した。

【0280】

実施例 17: (S)-7-メチル-N-(3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド (化合物 206) の調製

20

【化31】



30

40

【0281】

工程 1: 中間体 17A の合成。DMF 中の中間体 3B (0.3 g、0.87 mmol)

50

に、DIEA (0.3 g、2.62 mmol)、(S)-メチル 2-アミノ-3-メチルブタノエート (0.15 g、0.87 mmol) および TBTU (0.33 g、1.05 mmol) を加えた。この反応混合物を常温で16時間撹拌した。水を加え、この反応混合物を酢酸エチルで繰り返し抽出した。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。0-100% ヘキサン/酢酸エチルの勾配を使用するシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィによって、所望の生成物である中間体17A (0.32 g) を得て、これを、さらに精製することなく使用した。

【0282】

工程2：中間体17Bの合成。0 の3：1 THF/水 混合物中の中間体17A (0.32 g、0.70 mmol) の溶液に水酸化リチウム (0.84 g、1.40 mmol) を加えた。この反応混合物を0 で6時間で撹拌した。1N HClを滴下することによってこの反応液を酸性 (pH < 7) にし、酢酸エチルで繰り返し抽出した。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、中間体17B (0.3 g) を粗生成物として得て、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

10

【0283】

工程3：中間体17Cの調製。DMF中の中間体17B (0.3 g、0.67 mmol) に、2M メチルアミンのTHF溶液 (1.7 mL、3.39 mmol) およびTBTU (0.26 g、0.81 mmol) を加えた。この反応混合物を常温で16時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、0-100% 酢酸エチル/ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、所望の中間体17C (0.1 g) を得た。

20

【0284】

工程4：化合物206の調製。1 mLのDCM中の中間体17C (0.1 g、0.22 mmol) にTFA (0.5 mL) を加えた。2時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールに溶解し、ストラタ SCX SPEチューブを使用するイオン交換クロマトグラフィによって精製した。3N アンモニア/メタノールで溶出することにより、所望のアミンをこのカラムから得た。溶媒をエバポレーションし、この粗生成物をTHF (2 mL) に溶解した。酢酸 (10 mg、0.16 mmol) および10当量のホルムアルデヒド水溶液をこの反応混合物に加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.042 g、0.19 mmol) を加えた。この反応混合物を20時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、この反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製混合物を、0-100% アセトニトリル/水を使用する逆相クロマトグラフィによって精製し、所望の化合物206 (14.2 mg) を得た。MS：m/z 370.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.58 (m, 2H)、7.40 (m, 3H)、6.29 (s, 1H)、4.27 (m, 1H)、4.07 (m, 1H)、3.98 (m, 1H)、3.13-2.90 (m, 3H)、2.71 (s, 6H)、2.44 (s, 2H)、2.32 (m, 1H)、0.91 (m, 6H)。

30

【0285】

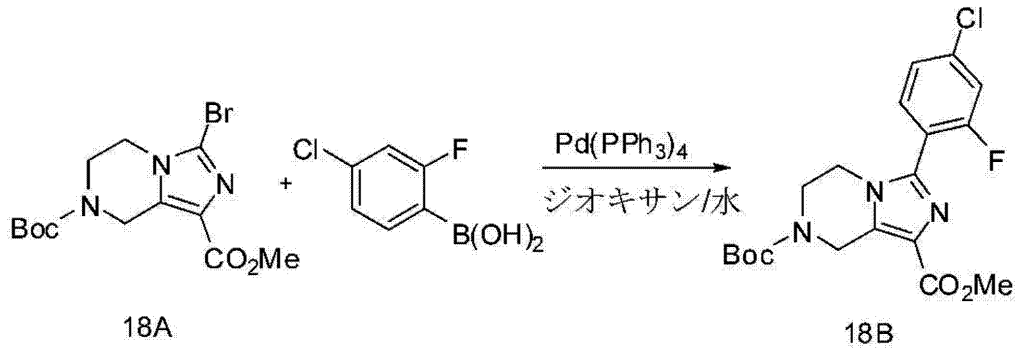
(S)-メチル 2-アミノ-3-メチルブタノエートの代わりに(S)-メチル 2-アミノ-2-フェニルアセテートを使用したことを除いて、化合物206と同様にして化合物207を合成した。

40

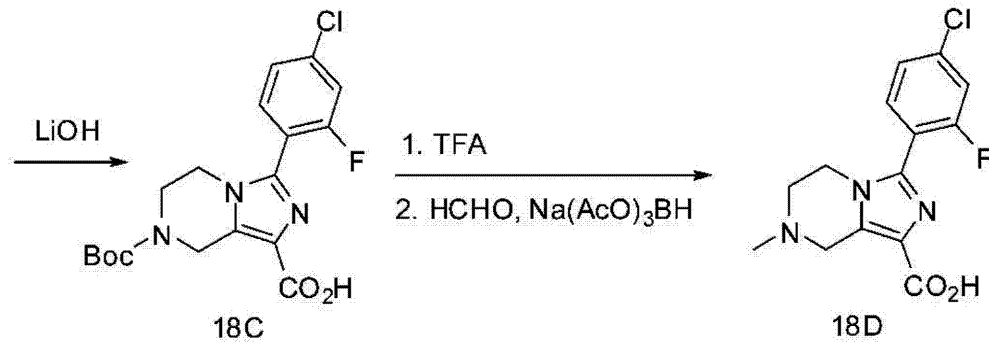
【0286】

実施例18：3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-スルファモイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド (化合物208) の調製

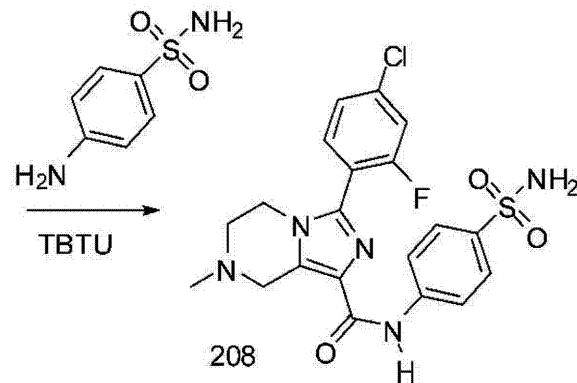
【化 3 2】



10



20



30

【 0 2 8 7 】

工程 1 : 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 18 B の調製。ジオキサソラン (30 mL) および水 (10 mL) 中の中間体 18 A (1 . 50 g 、 4 . 16 mmol) 、炭酸カリウム (1 . 15 g 、 8 . 33 mmol) 、 2 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 91 g 、 5 . 21 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (240 mg 、 0 . 21 mmol) の混合物を 100 ° で一晩加熱した。いくらかの所望のメチルエステル生成物 18 B がカルボン酸 18 C に加水分解されていることが LC - MS 分析によって示された。この粗製反応混合物に、水酸化リチウム水和物 (0 . 80 g 、 19 . 0 mmol) を加え、 70 ° で 1 時間加熱した。ジオキサソランをエバポレーションした後、この水層を pH 2 まで酸性にし、 10 % iPrOH / DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、 5 % - 20 % MeOH / DCM を用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、中間体 18 C (88 % 収率) を得た。LCMS (+ESI) m/z 396 . 10 、 398 . 05 [M + H] ⁺。

40

【 0 2 8 8 】

工程 2 : 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 18 D の調製。TFA / DCM (25 mL 、 3 : 2) 中の中間体 18 C (1 . 45 g 、 3 . 66 mmol) の溶

50

液を室温で0.5時間撹拌した。TFAおよびDCMをエバポレーションした後、この残渣をブライン(pH=3)とiPrOH/DCM(1:9)との間で分配した。この有機層を保持し、水層をiPrOH/DCM(1:9)で3回抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミン中間体(0.42g、39%収率)を得た。THF中のこのアミノ中間体(0.42g、1.42mmol)の溶液に、AcOH(81μL、1.42mmol)およびパラホルムアルデヒド(0.56mL、37%水溶液7.11mmol)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.40g、1.89mmol)を加えた。室温で2時間撹拌した後、THFをエバポレーションした。残渣をブライン(pH=3)とiPrOH/DCM(1:9)との間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、中間体18D(93%収率)を得た。LCMS(+ESI) m/z 310.08、312.03[M+H]⁺。

10

【0289】

工程3:化合物208の調製。カルボン酸中間体18D(400mg)およびDIEA(600μL)をDMF(10mL)に溶解した。この原液のアリコート(400μL)を、4-アミノベンゼン-スルホンアミド(0.10mmol)を入れたバイアルの中に分注した。TBTU(0.50mmol)をこのバイアルに加え、この混合物を室温で2時間撹拌した。この粗製混合物を、15分間の5%-95% MeCN/水の勾配溶出を使用する分取LC-MSによって精製した。生成物をDCMに取り込み、ヘキサンで希釈した。窒素気流下でエバポレーションすることにより、所望の生成物である化合物208を固体として得た。LCMS(+ESI) m/z 464[M+H]⁺。

20

【0290】

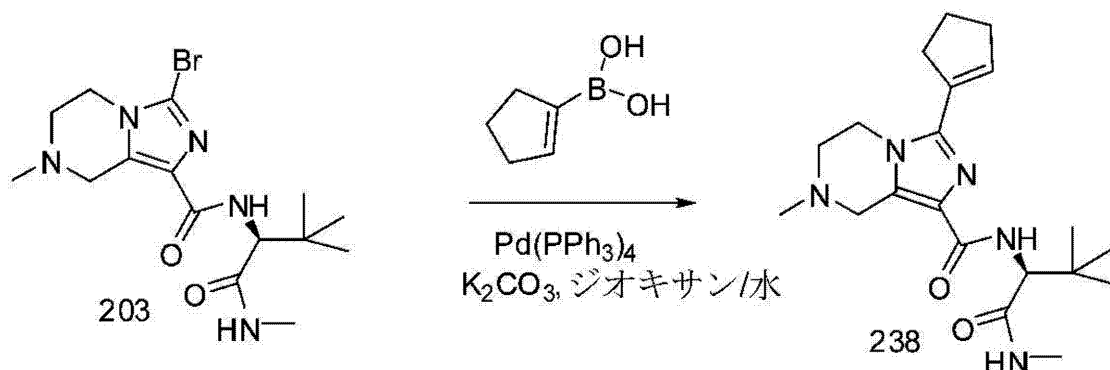
4-アミノベンゼンスルホンアミドの代わりに他のアミンを使用したことを除いて、化合物208と同様にして化合物209-237を調製した。例えば、化合物209を合成するために、4-アミノベンゼンスルホンアミドの代わりにtert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを使用した。化合物229-237については、工程1の2-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用した。

【0291】

実施例19:(S)-3-シクロペンテニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物238)の調製

30

【化33】



40

【0292】

化合物203(100mg、0.26mmol)をジオキサン(2mL)に溶解し、シクロペンテニルボロン酸(58mg、0.52mmol)を加え、次いで炭酸カリウム(72mg、0.52mmol)および水(0.40mL)を加えた。得られた溶液を窒素ガスを用いて脱気し、Pd(PPh₃)₄(18mg、0.016mmol)を加えた。この混合物を、窒素下で100で1時間撹拌した。この有機層を分離し、固体のNaClを加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をPL-チオールMPSPEチューブに通して濾過し、パラジウム触媒を除去した。この濾液を濃縮し、次い

50

で0.1% ギ酸を含む水中の5-95% アセトニトリルを使用する分取LC/MSによって精製した。このギ酸をストラタ(Strata) SCX SPEチューブで除去し、所望の生成物(化合物238)を遊離塩基(81mg、82%)として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) : 1.09(s、9H)、1.90-2.05(m、2H)、2.51(s、3H)、2.55-2.65(m、2H)、2.74-2.95(m、7H)、3.88-4.14(m、4H)、5.95(s、1H)、6.09(m、1H)、7.66(d、1H)。LCMS(+ESI) m/z 374.2[M+H]⁺。

【0293】

この変換は、この反応混合物をマイクロ波反応器中で160℃で20分間加熱することによっても達成される。上記の化合物はまた、0.1% ギ酸を含む水中の5-95%のアセトニトリルの勾配を使用する分取LC/MSによっても精製される。

10

【0294】

シクロペンテニルボロン酸の代わりに異なるボロン酸またはピナコールエステルを使用して、化合物238について上に記載したのと同様にして化合物239-273を合成した。例えば、シクロペンテニルボロン酸の代わりに4-シアノフェニルボロン酸を使用して化合物254を合成した。

【0295】

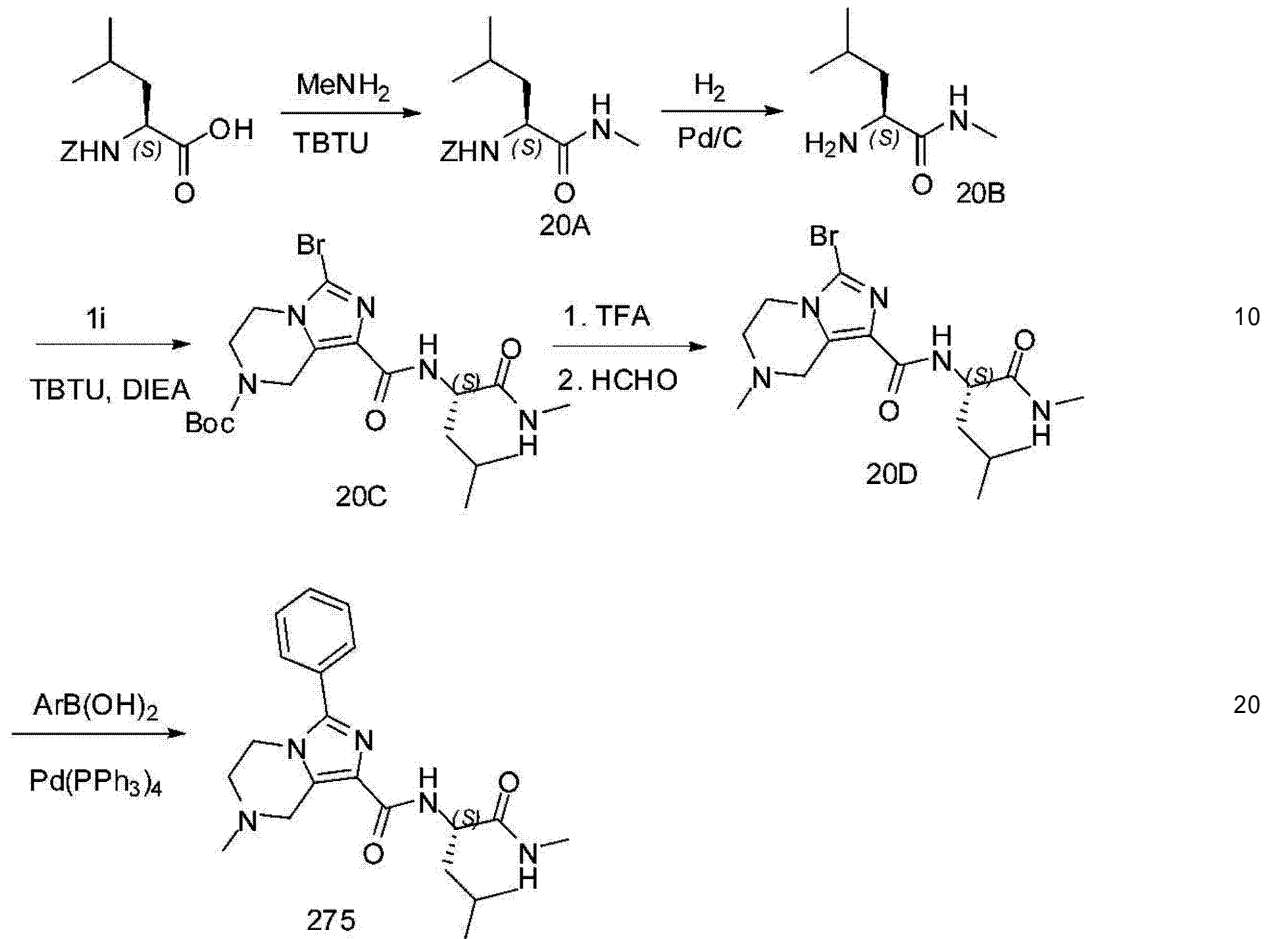
シクロペンテニルボロン酸の代わりに3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用したこと、およびこのBoc基を、上記の実施例2に記載したのと同じ手順を使用してDCM中のTFAで除去したことを除いて、化合物238と同様にして化合物274を合成した。

20

【0296】

実施例20：(S)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物275)の調製

【化 3 4】



【0297】

工程 1 : N - ベンジルオキシカルボニル - L - ロイシン - N - メチルアミド (2 0 A) の調製。DMF (4 0 m L) 中の N - ベンジルオキシカルボニル - L - ロイシン (1 . 1 8 g 、 4 . 4 5 m m o l) 、メチルアミン塩酸塩 (0 . 6 0 g 、 8 . 9 0 m m o l) および DIEA (3 . 0 m L 、 1 7 . 2 m m o l) の溶液に、0 で、10 分間にわたって 2 バッチに分けて TBTU (1 . 4 3 g 、 5 . 6 m m o l) を加えた。室温で一晩攪拌した後、この反応液を水 (5 m L) でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣をブラインと EtOAc との間で分配した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣を、EtOAc を用いてシリカゲルの短いパッドに通して濾過し、粗生成物 20A (1 . 2 0 g) を得て、これを、精製せずに次の工程で使用した。LCMS (+ESI) m/z 301.1 [M + Na]⁺。

【0298】

工程 2 : L - ロイシン - N - メチルアミド (2 0 B) の調製。MeOH (3 0 m L) 中の中間体 20A (1 . 2 0 g 、 4 . 3 1 m m o l) および 10 % パラジウム炭素 (3 0 0 m g) の混合物を、パーシェイカーを用いて 5 5 p s i (約 3 7 7 k P a) の水素ガスの下で 3 時間水素化した。セライトに通して濾過した後、濾液をエバポレーションし、EtOAc と共沸して、所望の中間体 20B を白色固体 (定量的収率) として得た。LCMS (+ESI) m/z 145.1 [M + H]⁺。

【0299】

工程 3 : (S) - tert - ブチル 3 - プロモ - 1 - (4 - メチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキサペンタン - 2 - イルカルバモイル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (2 0 C) の調製。DMF (2 0 m L) 中の 3 - プロモ - 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 (1 I) (0 . 5 3 g 、 1 . 5

3 mmol)、L-ロイシン-N-メチルアミド(0.26 g、1.80 mmol)およびDIEA(0.5 mL、2.9 mmol)の溶液に、0 で、10分間にわたって2バッチに分けてTBTU(0.69 g、2.15 mmol)を加えた。0 から室温まで2時間攪拌した後、この反応液を水でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、乾固するまでエバポレーションした。この粗製混合物を、70% - 100% EtOAc/ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによって精製し、所望の生成物20Cを油状物(48%収率)として得た。LCMS(+ESI) m/z 474.1、475.1[M+H]⁺。

【0300】

工程4:(S)-3-プロモ-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(20D)の調製。TFA/DCM(20 mL、1:1)中の中間体20C(0.35 g、0.74 mmol)の溶液を室温で0.5時間攪拌した。TFAおよびDCMをエバポレーションした後、残渣を、飽和NaHCO₃水溶液とiPrOH/DCM(1:9)との間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミノ中間体(0.27 g、98%収率)を得た。THF中のこのアミノ中間体(0.27 g、0.73 mmol)の溶液に、AcOH(45 μL、0.79 mmol)およびパラホルムアルデヒド(0.50 mL、37%水溶液、6.16 mmol)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.20 g、0.94 mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、THFをエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とiPrOH/DCM(1:9)との間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、化合物20D(89%収率)を得た。LCMS(+ESI) m/z 386.0、389.1[M+H]⁺。

【0301】

工程5:(S)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物275)の調製。ジオキサン(1.0 mL)および水(0.5 mL)中の中間体20D(50 mg、0.13 mmol)、炭酸カリウム(32 mg、0.23 mmol)、フェニルボロン酸(0.20 mmol)およびパラジウムテトラキス(8 mg)の混合物を、密閉したバイアル中で、100 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これにMeOH(0.5 mL)を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15分間の5% MeCN/水から95% MeCN/水(0.1%ギ酸)の勾配を使用する分取LC-MSによって精製した。純粋な画分をサバント(Savant)スピードバック(speed vac)を用いてエバポレーションした。得られた油状物をDCM(1.0 mL)に取り込み、ヘキサン(1.0 mL)で希釈した。穏やかに加熱しながらの気流下でのエバポレーションによって、化合物275を白色固体生成物(56%収率)として得た。LCMS(+ESI) m/z 384.1[M+H]⁺。

【0302】

フェニルボロン酸の代わりに異なるボロン酸を使用したことを除いて、化合物275と同様にして化合物276-280を合成した。例えば、化合物277の合成については、フェニルボロン酸の代わりに3-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸を使用した。

【0303】

実施例21:(S)-3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ブタン酸(化合物281)の調製

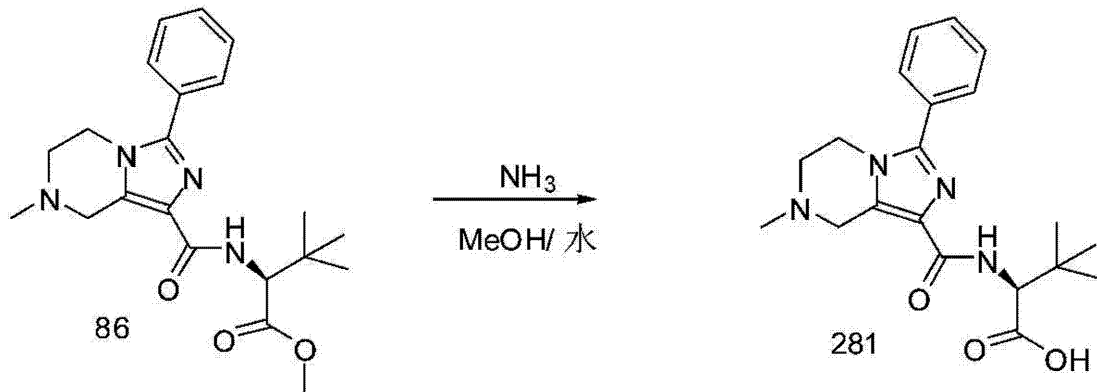
10

20

30

40

【化 3 5】



10

【0304】

メタノール/水中の(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ブタノエート(化合物86; 0.05g、0.13mmol)の溶液に7Nメタノール性アンモニアを加え、得られた混合物を50で一晚撹拌した。この混合物を濃縮し、水で希釈し、10% i-PrOH/DCMで抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して化合物281を得た(0.021g、43%)。¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) : 0.99(s、9H)、2.41(s、3H)、2.74(m、2H)、3.85(s、2H)、4.03(t、2H)、4.30(d、1H)、7.48(m、3H)、7.73(m、2H)、12.95(s、1H); LCMS(+ESI) m/z 371.1[M+H]⁺。

20

【0305】

実施例22:(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物282)の調製

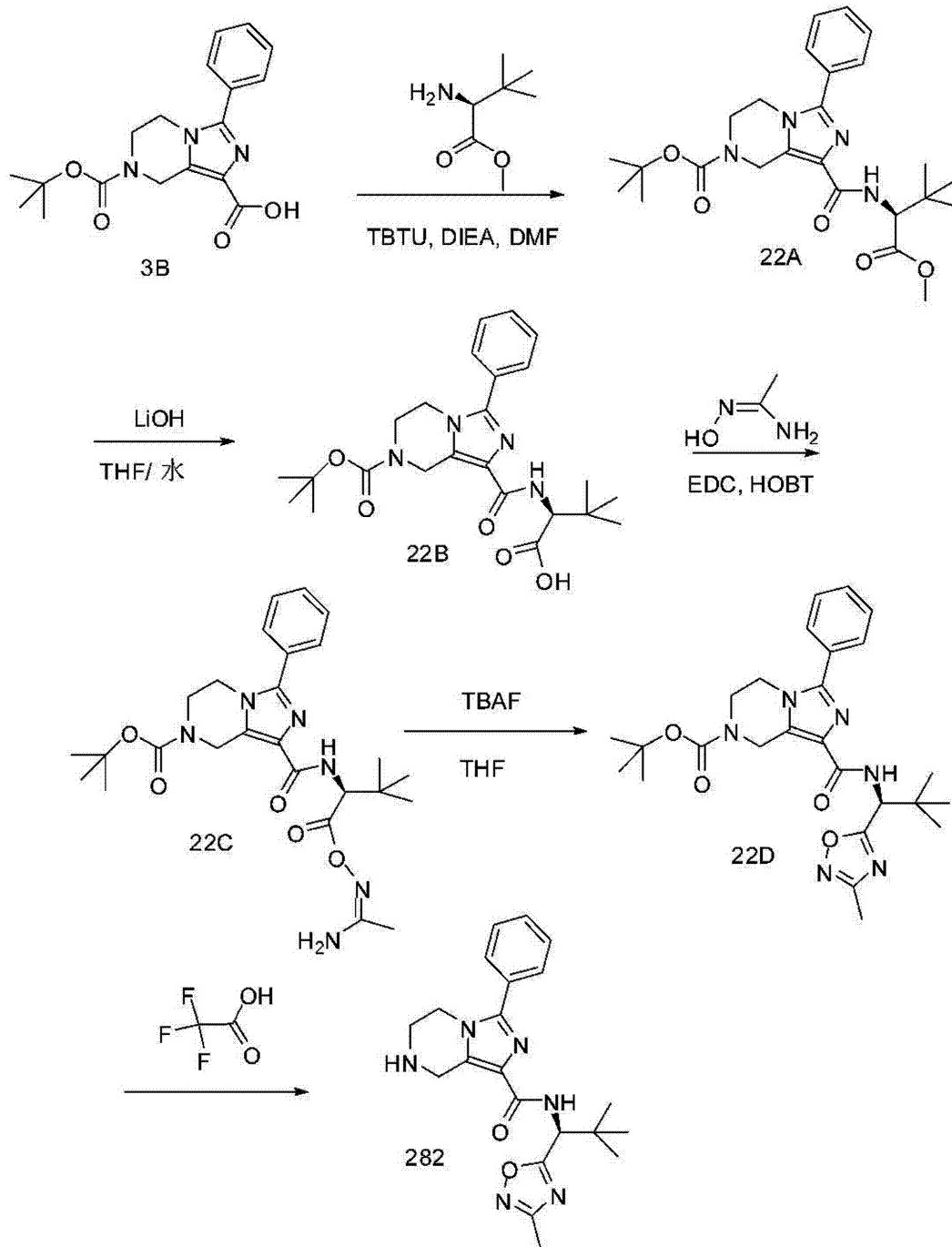
【0306】

工程1:(S)-tert-ブチル 1-(1-メトキシ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(中間体22A)の調製。DMF中の7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボン酸(中間体3B)(2.0g、5.82mmol)の溶液に、(S)-メチル 2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート(1.18g、8.15mmol)を加え、次いでDIEA(2.26g、17.47mmol)を加えた。得られた混合物を20分間撹拌し、TBTU(2.43g、7.57mmol)を加え、この混合物を一晚撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 10-50%の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、中間体22A、2.73g(98%)を得た。LCMS(+ESI) m/z 470.0[M+H]⁺。

30

40

【化 3 6】



10

20

30

【0307】

工程 2 : (S) - 2 - (7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 (中間体 2 2 B) の調製。中間体 2 2 A (2 . 7 3 g 、 5 . 8 0 m m o l) を THF (2 0 m L) に溶解し、0 まで冷却した。水 (4 m L) 中の水酸化リチウム (0 . 7 0 g 、 2 9 m m o l) 溶液を加え、この混合物を氷浴上で 6 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、氷浴中で冷却し、1 N H C l を用いて pH 4 まで酸性にした。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空オープン中で 4 0 で乾燥し、中間体 2 2 B (2 . 2 9 g 、 8 6 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 0 . 9 7 (s 、 9 H) 、 1 . 4 4 (s 、 9 H) 、 3 . 6 7 (m 、 2 H) 、 4 . 1 4 (t 、 2 H) 、 4 . 4 8 (d 、 1 H) 、 4 . 8 4 (s 、 2 H) 、 7 . 4 9 (m 、 3 H) 、 7 . 7 2 (m 、 2 H) ; LCMS (+ ESI) m / z 4 5

40

50

7.2 [M+H]⁺。

【0308】

工程3：(S, Z)-tert-ブチル 1-(1-(1-アミノエチリデンアミノオキシ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(中間体22C)の調製。中間体22B(0.25g、0.55mmol)をDMFに溶解し、EDCI(0.17g、0.87mmol)を加え、次いでHOBt(0.12g、0.87mmol)を加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、(Z)-N'-ヒドロキシ-アセトイミドアミド(0.06g、0.82mmol)を加え、この混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。この有機層を水、2N Na₂CO₃溶液およびブラインで連続して洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、精製せずに次の工程で使用した。LCMS(+ESI) m/z 1025.2 [2M+H]⁺。

10

【0309】

工程4：(S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(中間体22D)の調製。中間体22C(0.20g、0.39mmol)を、THF中のTBAFの1N溶液(0.55mL)に溶解した。得られた混合物を一晩攪拌し、濃縮し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで連続して洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。20-70% 酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出するシリカ上での分取フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製し、中間体22D(0.17g、88%)を得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃-d) : 1.09(s、9H)、1.51(s、9H)、2.40(s、3H)、3.78(m、2H)、4.11(m、2H)、5.01(m、2H)、5.37(d、1H)、7.35(m、3H)、7.64(m、2H)、7.78(d、1H); LCMS(+ESI) m/z 495.1 [M+H]⁺。

20

【0310】

工程5：(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物282)の調製。

30

【0311】

中間体22D(170mg、0.34mmol)をDCM(2mL)に溶解し、TFA(0.5mL)を加えた。得られた混合物を2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、NaHCO₃飽和溶液で中和し、EtOAcで数回抽出した。合わせた有機抽出液を水およびブラインで連続して洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、化合物282(125mg、87%)を得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃-d) : 1.09(s、9H)、2.40(s、3H)、3.78(m、2H)、4.11(m、2H)、5.01(m、2H)、5.37(d、1H)、7.35(m、3H)、7.64(m、2H)、7.78(d、1H)、LCMS(+ESI) m/z 395.0 [M+H]⁺。

40

【0312】

工程3の(Z)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミドの代わりにN'-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンイミドアミドを使用したこと、および実施例5に記載した手順を使用して最終化合物をメチル化したことを除いて、化合物282について上に記載したのと同様にして化合物283を合成した。

【0313】

工程3(Z)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミドの代わりにN'-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンイミドアミドを使用したこと、および上記の実施例13に記載した手順を使用して最終化合物を(1-エトキシ-シクロプロポキシ)トリメチルシランと

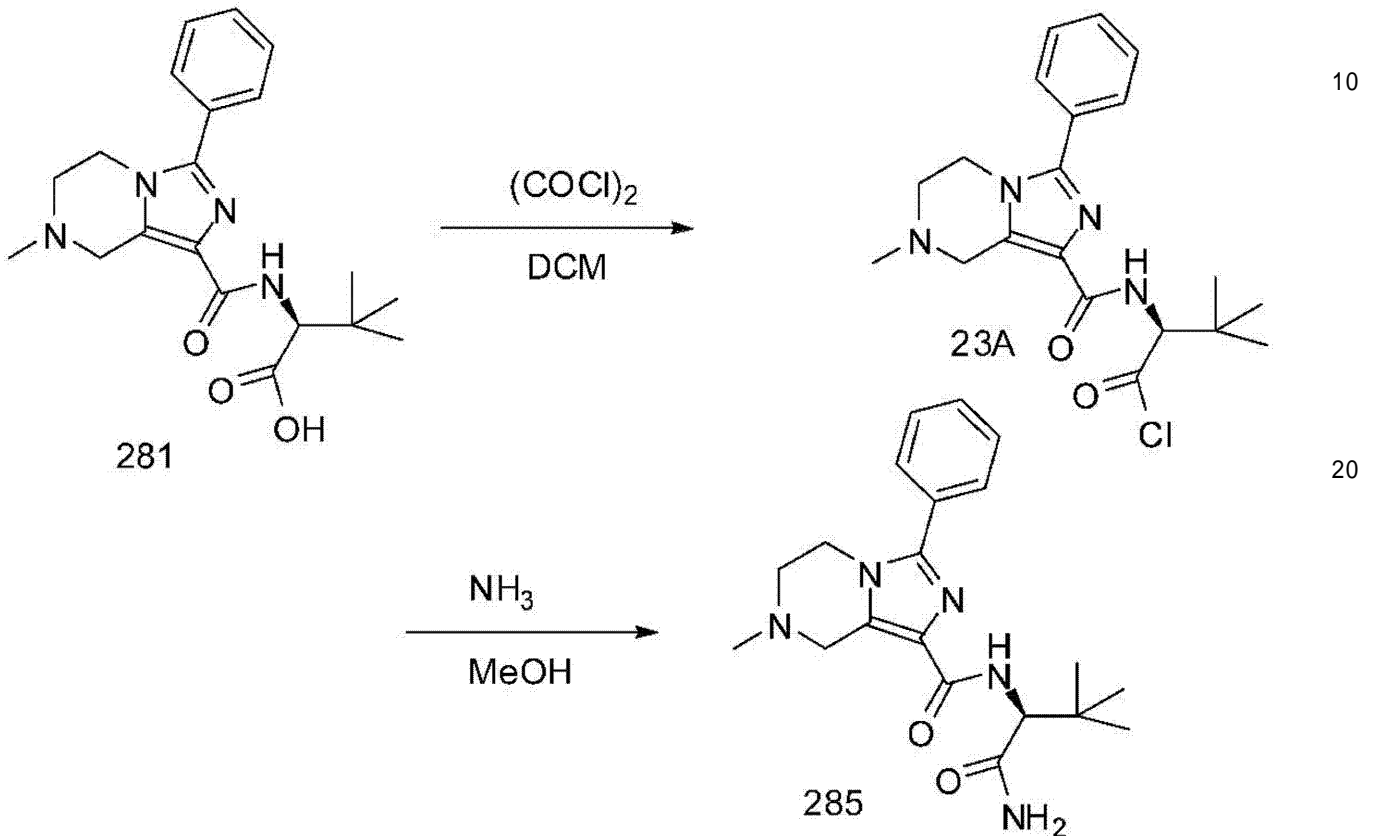
50

反応させたことを除いて、化合物 282 について上に記載したのと同様にして化合物 284 を合成した。

【0314】

実施例 23：(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 285)の調製

【化37】



【0315】

工程 1：(S)-3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ブタノイルクロリド(23A)の調製。DCM中の(S)-3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ブタン酸(化合物 281)(0.11g、0.30mmol)の溶液に塩化オキサリル(0.08g、0.60mmol)を加え、次いで触媒量のDMFを加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、溶媒をエバポレーションし、トルエン(2mL)を加え、この混合物を再度濃縮した。得られた生成物(中間体 23A)を真空下で乾燥し、次いでさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0316】

工程 2：(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 285)の調製。中間体 23A(0.11g、0.3mmol)をTHF(2mL)に溶解し、メタノール中の7Mアンモニア溶液を加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、溶媒をエバポレーションし、残渣を、5-95%の勾配アセトニトリル/0.1%ギ酸を含む水を使用する分取LC/MSによって精製し、化合物 285をギ酸塩(20mg、15%)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) : 1.11(s、9H)、2.59(s、3H)、2.93(m、2H)、4.09(m、2H)、4.21(m、2H)、4.40(m、1H)、7.51(m、3H)、7.72(m、2H)、8.31(s、1H); LCMS(+ESI

10

20

30

40

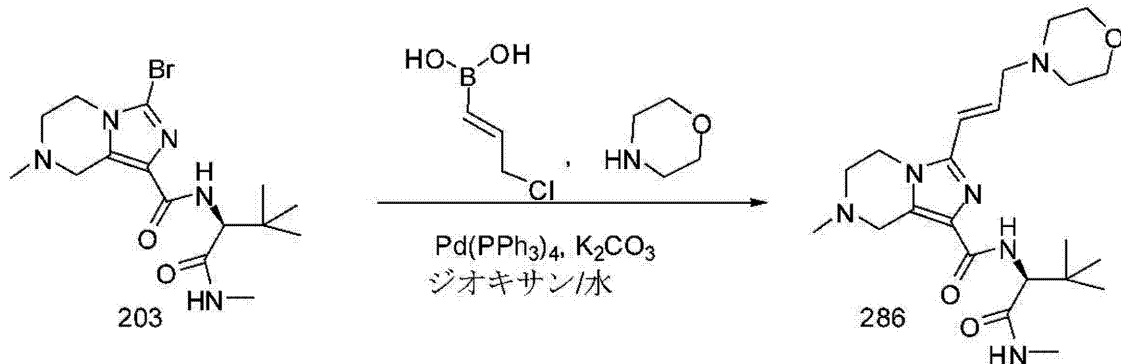
50

) m/z 370.2 [M+H]⁺。

【0317】

実施例24：(S, E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-モルホリノプロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド(化合物286)の調製

【化38】



10

【0318】

(S)-3-ブromo-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド(化合物203; 0.12g, 0.31mmol)をジオキサン(4mL)に溶解し、(E)-3-クロロプロパ-1-エニルボロン酸(0.037g, 0.31mmol)を加え、次いで K_2CO_3 (0.11g, 0.82mmol)、モルホリン(0.054g, 0.66mmol)および水(0.80mL)を加えた。得られた混合物を窒素を用いて脱気し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.019g, 0.017mmol)を加えた。この混合物を160で20分間マイクロ波照射にかけた。この混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過した。この有機層を濃縮し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、再度濃縮した。残渣を、5-95%の勾配アセトニトリル/0.1%ギ酸を含む水を使用する分取LC/MSによって精製し、化合物286(0.035g, 34%)を黄色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl_3): 1.07(s, 9H)、2.52(s, 3H)、2.81(d, 3H)、2.89(t, 2H)、2.97(m, 3H)、3.28(s, 1H)、3.58(d, 1H)、3.99(m, 8H)、4.35(d, 1H)、6.11(m, 1H)、6.68(m, 2H)、7.71(m, 1H); LCMS(+ESI) m/z 433.3 [M+H]⁺。

20

30

【0319】

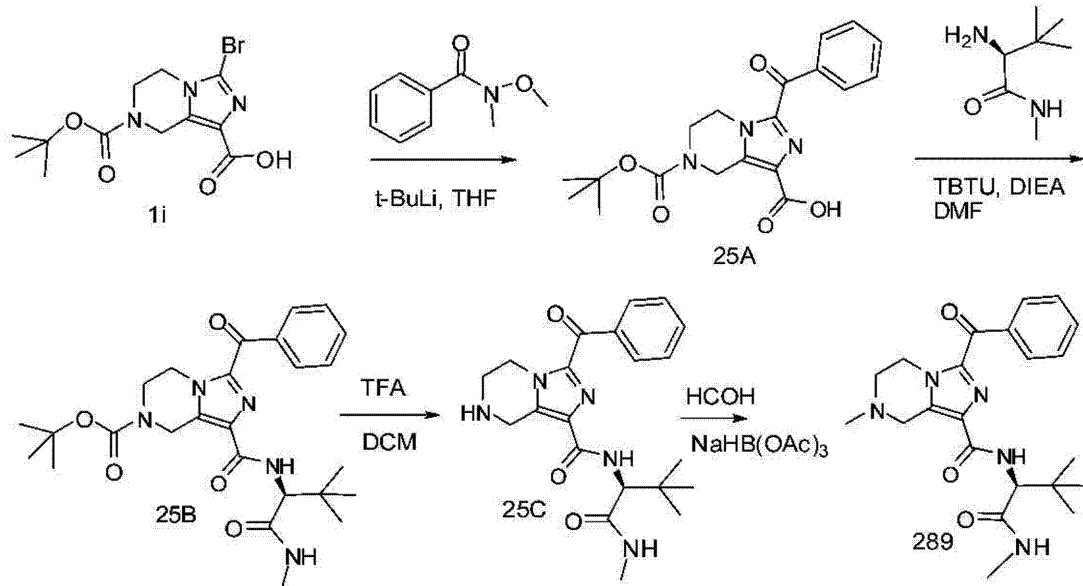
モルホリンの代わりに別のアミンを使用したことを除いて、化合物286と同様にして化合物287および288を合成した。例えば、モルホリンの代わりにピペリジンを使用して化合物287を合成した。

【0320】

実施例25：(S)-3-ベンゾイル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド(化合物289)の調製

40

【化 3 9】



10

【0321】

工程 1：3 - ベンゾイル - 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボン酸 (25A) の調製。窒素雰囲気下で化合物 1 I (0.15 g、0.43 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (0.14 g、0.86 mmol) を加えた。得られた溶液を -78 まで冷却し、tert - ブチルリチウム (1.7 M THF 溶液、1.02 mL、1.73 mmol) を滴下した。得られた混合物を攪拌し、1 時間冷却し、NH₄Cl 飽和溶液を用いてクエンチした。固体を濾過によって取り除き、濾液を濃縮し、5% TFA を用いて pH 6 まで酸性にし、20% i - PrOH / DCM で抽出した。この有機層を濃縮し、DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物 25A (0.072 g、45%) を得た。LCMS (+ESI) m/z 372.1 [M+H]⁺。

20

【0322】

工程 2：(S) - tert - ブチル 3 - ベンゾイル - 1 - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソプロタン - 2 - イルカルバモイル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 (8H) - カルボキシレート (25B) の調製。3B の代わりに中間体 25A を使用し、そして (S) - メチル 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタノエートの代わりに L - tert - ロイシンメチルアミドを使用したことを除いて、実施例 22 で化合物 22A について上に記載したのと同様にして中間体 25B を合成した。LCMS (+ESI) m/z 498.3 [M+H]⁺。

30

【0323】

工程 3：(S) 3 - ベンゾイル - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソプロタン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (25C) の調製。化合物 1 の代わりに化合物 25B を使用したことを除いて、化合物 2 について上に記載したのと同様にして中間体 25C を合成した。

40

【0324】

工程 4：化合物 289 の調製。化合物 2 の代わりに 25C を使用したことを除いて、実施例 5 で化合物 48 について上に記載したのと同様にして化合物 289 を合成した。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) : 1.04 (s、9H)、2.55 (s、3H)、2.75 (d、3H)、2.93 (t、2H)、4.03 (d、2H)、4.35 (d、1H)、4.56 (t、2H)、7.53 (t、2H)、7.64 (m、1H)、7.86 (d、1H)、8.19 (m、1H)、8.31 (d、2H) ; LCMS (+ESI)

50

) m/z 412.1 [M+H]⁺.

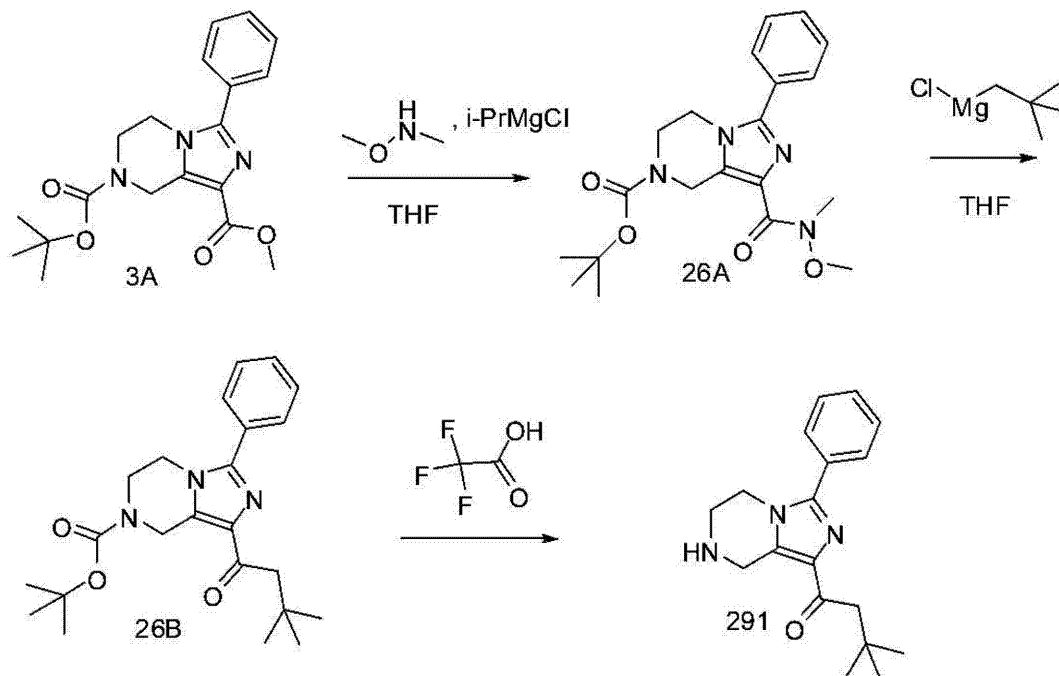
【0325】

N-メトキシ-N-メチルベンズアミドの代わりにイソシアナトベンゼンを使用したことを除いて、化合物289と同様にして化合物290を合成した。

【0326】

実施例26: 3, 3-ジメチル-1-(3-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート(化合物291)の調製

【化40】



10

20

【0327】

工程1: (tert-ブチル 1-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(中間体26A)の調製。窒素雰囲気下で7-tert-ブチル 1-メチル 3-フェニル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-1, 7(8H)-ジカルボキシレート(中間体3A)(1.50g、4.20mmol)をTHF(6mL)に溶解し、N,O-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.23g、12.59mmol)を加えた。得られた懸濁液を-20℃まで冷却し、i-PrMgCl(2M、6.3mL、12.59mmol)のTHF溶液を10分間にわたって滴下した。この混合物を-10℃で20分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、中間体26Aを白色固体(1.35g、83%)として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 1.52(s、9H)、3.63(s、3H)、3.80(m、2H)、3.90(s、3H)、4.12(t、2H)、5.02(s、2H)、7.46(m、3H)、7.65(m、2H); LCMS(+ESI) m/z 387.1 [M+H]⁺.

30

40

【0328】

工程2: tert-ブチル 1-(3, 3-ジメチルブタノイル)-3-フェニル-5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(26B)の調製。化合物26A(0.10g、0.26mmol)をTHFに溶解し、0℃まで冷却し、塩化ネオペンチルマグネシウム(1M ジエチルエーテル溶液、0.35mL)を加え、この混合物を2時間攪拌した。この混合物をNH₄Cl飽和溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。ヘキサン中の酢酸エチルの20-80%の勾配で溶出するシリカ上での分取フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製し、中間体26B(0.

50

0.8 g、77%)を得た。

【0329】

工程3: 3,3-ジメチル-1-(3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ-[1,5-a]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オン 2,2,2-トリフルオロアセテート(化合物291)の調製。中間体26B(0.08g、0.20mmol)をDCMに溶解し、TFAを加えた。得られた混合物を2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、水およびアセトニトリルで希釈し、凍結乾燥し、所望の生成物をTFA塩として得た。残渣をメタノールに溶解し、メタノール中の2Nアンモニアで溶出してSPE SCXチューブカラムに通して濾過し、化合物291(0.055g、90%)を遊離塩基として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD): 1.05(s、9H)、2.87(s、2H)、3.15(t、2H)、4.07(t、2H)、4.35(s、2H)、7.52(m、3H)、7.679m、2H); LCMS(+ESI) m/z 298.1[M+H]⁺。

10

【0330】

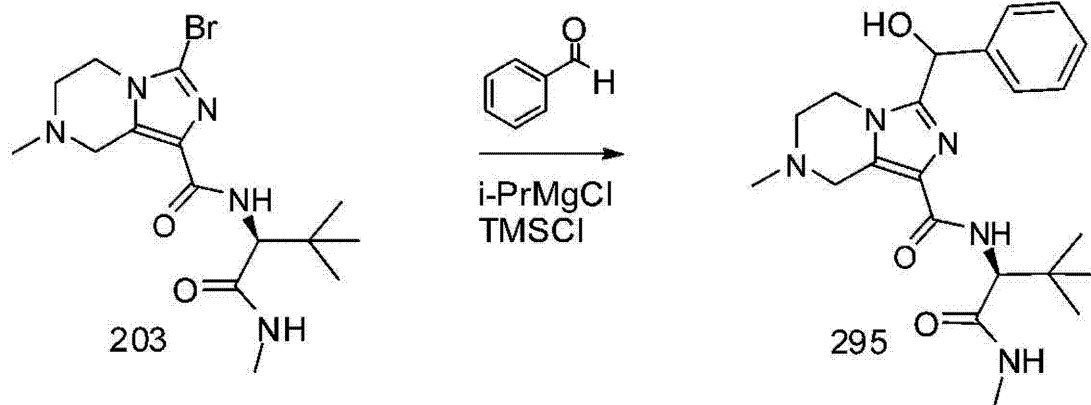
化合物2の代わりに化合物291を使用したことを除いて、実施例5で化合物48について上に記載したのと同じ手順により化合物292を合成した。同様に、工程2において、塩化ネオペンチルマグネシウムの代わりに2-メチル-1-プロペニルマグネシウムプロミドを使用したことを除いて、同様に化合物293を合成した。同様に、工程2において、塩化ネオペンチルマグネシウムの代わりに3-フェニル-1-プロピルマグネシウムプロミドを使用したことを除いて、化合物294を上記のとおり合成した。

20

【0331】

実施例27: N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド(化合物295)の調製

【化41】



30

【0332】

窒素雰囲気下で(S)-3-ブromo-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキサミド(化合物203)(0.050g、0.13mmol)をTHFに溶解し、塩化トリメチルシリル(0.045g、0.41mmol)を加えた。得られた溶液を3時間攪拌した。塩化イソプロピルマグネシウム溶液(2M THF溶液、0.27mL、0.54mmol)を0℃で滴下し、この混合物を15分間攪拌し、次いでベンズアルデヒド(0.028g、0.26mmol)を0℃で加え、得られた混合物を冷やしたまま40分間攪拌した。この混合物をNH₄Cl飽和溶液を用いて0℃でクエンチし、10分間攪拌し、濃縮した。次いでこの反応混合物を、20% i-PrOH/DCMで繰り返し抽出し、合わせた有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、5-95%アセトニトリルの勾配/0.1%ギ酸を含

40

50

む水を使用する分取 LC / MS によって精製した。得られた物質をストラタ SCX SPE チューブに通して濾過し、化合物 295 (0.010 g、18%) を遊離塩基として得た。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) : 1.05 (s、9H)、2.43 (s、3H)、2.75 (m、5H)、3.69 (m、1H)、3.88 (m、2H)、4.09 (m、1H)、4.32 (s、1H)、7.53 (t、2H)、5.97 (m、1H)、7.29 (m、1H)、7.38 (m、4H); LCMS (+ESI) m/z 414.2 [M+H]⁺。

【0333】

ベンズアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボキシアリドを使用したことを除いて、化合物 295 について上に記載したようにして化合物 296 を合成した。

10

【0334】

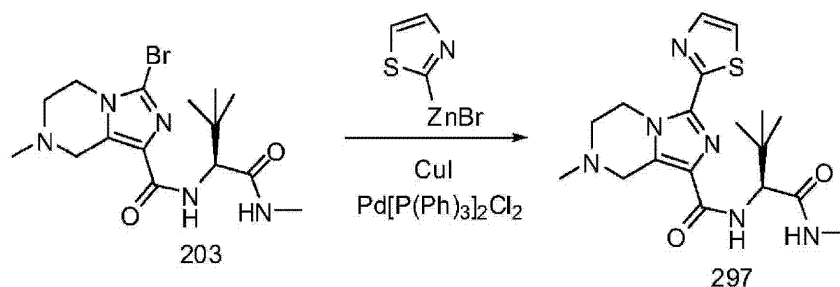
実施例 28 : (S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(チアゾール-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 297)の調製

【0335】

化合物 203 (20 mg、52 μmol) を、マイクロ波バイアル中で 500 μL の THF に溶解した。CuI (10 mg、52 μmol) および Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂ (3.6 mg、5 μmol) を加え、次いで 2-チアゾリル亜鉛(II)プロミド 0.5 M 溶液 (104 μL、52 μmol) を加えた。このバイアルに蓋をし、この混合物を 160 °C で 5 分間加熱しながらマイクロ波照射にかけた後には、LC/MS によるとこの反応は 50% 完結していた。さらなる当量の亜鉛試薬を加え、次いで照射および加熱をしたが、この反応を完結させることはできなかった。

20

【化 4 2】



30

【0336】

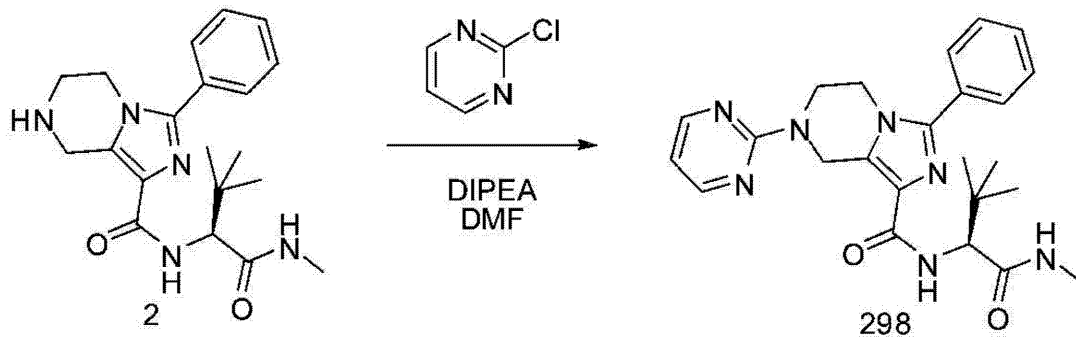
2 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることによってこの反応液をクエンチし、DCM (2 × 1 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。100% EtOAc から EtOAc 中の 5% MeOH の勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製し、所望の生成物、化合物 297、を黄色固体 (2 mg) として得た。LCMS (+ESI) m/z 391.3 [M+H]⁺。

【0337】

実施例 29 : N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド(化合物 298)の調製

40

【化 4 3】



10

【0338】

化合物 2 (15 mg、35 μmol) を DMF (3 mL) に溶解した。DIPEA を加え、次いで 2-クロロピリミジンを加えた。この反応液をマイクロ波照射にかけ、160 で 15 分間加熱し、次いで完結させるためにさらに 5 分間同じ条件下で加熱した。2 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液を加えることによってこの反応液をクエンチし、DCM (2 \times 1 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。0.1% ギ酸を調整剤 (modifier) として用い、70% 水/アセトニトリルから 10% 水/アセトニトリルの 10 分間の勾配を使用する分取 LC/MS によって残渣を精製した。所望の生成物、化合物 298、を透明な油状物 (11 mg、68% 収率) として単離した。LCMS (+ESI) m/z 448.2 [M+H]⁺。

20

【0339】

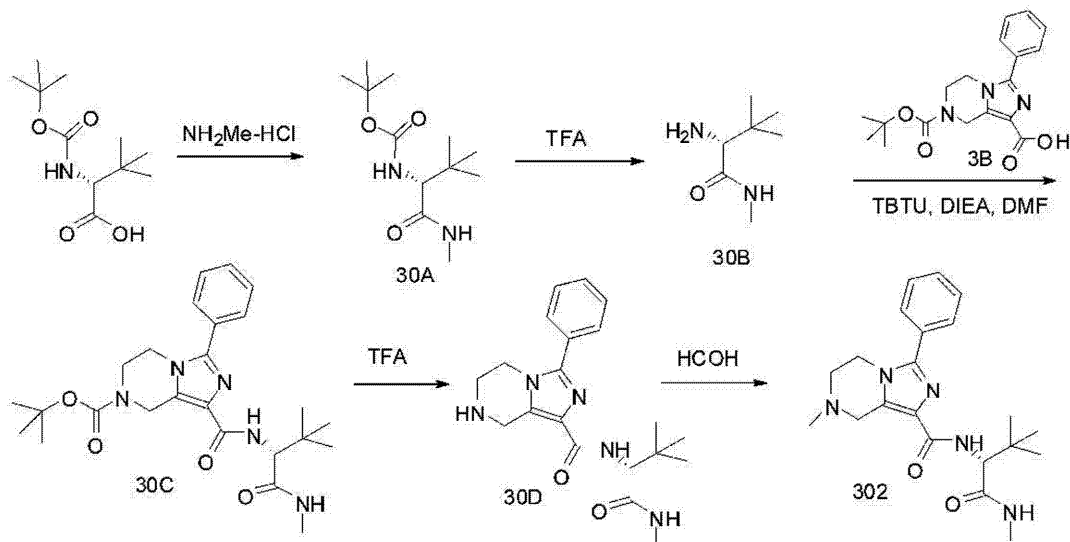
2-クロロピリミジンの代わりに異なる八ロゲン化複素環を使用したことを除いて、化合物 298 について上に記載したのと同様にして化合物 299 - 301 を合成した。例えば、化合物 301 については、2-クロロピリミジンの代わりに 2-クロロピラジンを使用した。

【0340】

実施例 30: (R)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド (化合物 302) の調製

30

【化 4 4】



40

【0341】

工程 1: (R)-tert-ブチル 3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバメート (中間体 30A) の調製。アセトニトリル (8 mL

50

) 中の (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (0.50 g, 2.16 mmol) の冷やした溶液にメチルアミン塩酸塩 (0.48 g, 7.13 mmol) を加え、次いで DIEA (1.67 g, 12.9 mmol) を加えた。得られた混合物を 20 分間攪拌し、TBTU (0.76 g, 2.37 mmol) を加え、攪拌を一晩続けた。この混合物を濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈し、5% KHSO₄ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで連続して洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、中間体 30A (0.41 g, 77%) を得た。

【0342】

工程 2: (R) - 2 - アミノ - N, 3, 3 - トリメチルブタンアミドの調製。中間体 30A (0.40 g, 1.67 mmol) を DCM (3 mL) に溶解し、TFA (1.5 mL) を加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣を水で希釈し、凍結乾燥し、中間体 30B (TFA 塩) を定量的収率で得た。

10

【0343】

工程 3: (R) - tert - ブチル 1 - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) - 3 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 (8H) - カルボキシレート (中間体 30C) の調製。中間体 30B (0.088 g, 0.61 mmol) を DMF に溶解し、化合物 3B (0.15 g, 0.44 mmol) を加え、次いで DIEA (0.34 g, 2.62 mmol) を加えた。得られた混合物を 20 分間攪拌し、TBTU (0.154 g, 0.48 mmol) を加え、得られた溶液を一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、水およびブラインで連続して洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン 10 - 60% の勾配で溶出する分取フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製し、中間体 30C (0.18 g, 88%) を得た。LCMS (+ESI) m/z 470.0 [M+H]⁺。

20

【0344】

工程 4: (R) - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (中間体 30D) の調製。化合物 1 の代わりに中間体 30C を使用したことを除いて、実施例 2 で上に記載したのと同様にして中間体 30D を合成した。LCMS (+ESI) m/z 370.0 [M+H]⁺。

30

【0345】

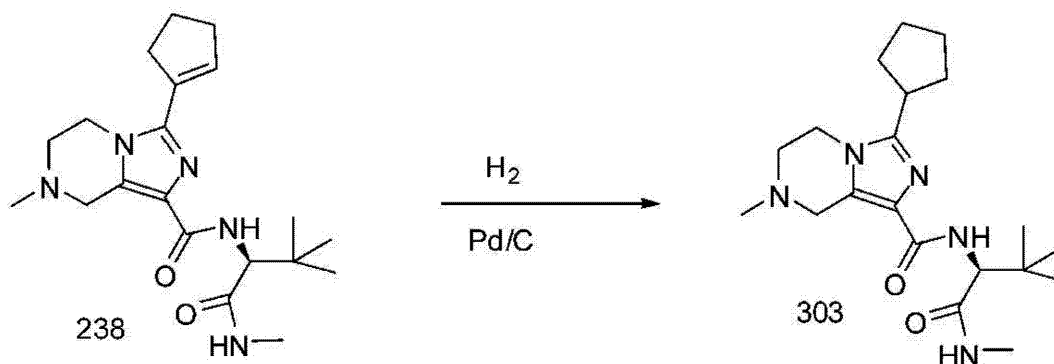
工程 5: 化合物 302 の調製。化合物 2 の代わりに化合物 30D を使用したことを除いて、実施例 5 で上に記載したのと同様にして化合物 302 を合成した。LCMS (+ESI) m/z 384.0 [M+H]⁺。

【0346】

実施例 31: (S) - 3 - シクロペンチル - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - カルボキシアミド (化合物 303) の調製

【化 45】

40



【0347】

50

パラジウム炭素（湿体）（0.014 mg、0.013 mmol）をメタノール（1 mL）に懸濁させ、窒素下で水素化反応容器に移し、次いでメタノール（1 mL）を加えた。メタノール（3 mL）中の（S）-3-シクロペンテニル-N-（3,3-ジメチル-1-（メチルアミノ）-1-オキソブタン-2-イル）-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド（0.062 g、0.17 mmol）を加え、この混合物を60 psi（約411 kPa）で2時間水素化した。この混合物をセライト柱に通して濾過し、濃縮した。イオン交換クロマトグラフィによって残渣を精製し、生成物を2 N メタノール性アンモニアで溶出して、化合物303（0.05 mg、78%）を黄色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃）：1.01（s、9H）、1.55（m、2H）、1.76（m、2H）、1.87（m、2H）、2.39（s、3H）、2.69（m、5H）、2.90（s、1H）、3.84（m、4H）、4.28（s、1H）、6.40（m、1H）、7.59（d、1H）。LCMS（+ESI） m/z 376.2 [M+H]⁺。

10

【0348】

化合物238の代わりに化合物243を使用したことを除いて、化合物303について上に記載したのと同様にして化合物304を合成した。同様に、化合物238の代わりに化合物256を使用したことを除いて、記載したようにして化合物305を合成した。化合物238の代わりに化合物257を使用したことを除いて、同様にして化合物306を合成した。同様に、化合物238の代わりに化合物287を使用したことを除いて、同様にして化合物307を合成した。

20

【0349】

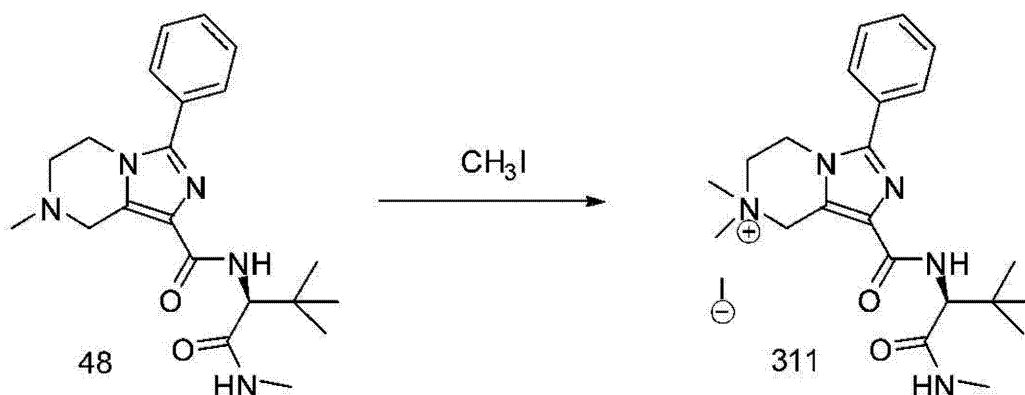
化合物238の代わりに化合物288を使用したことを除いて、化合物303について上に記載したのと同様にして化合物308を合成した。同様に、化合物238の代わりに化合物286を使用したことを除いて、化合物309を上記のとおり合成した。化合物238の代わりに化合物266を使用したことを除いて、同様にして化合物310を合成した。

【0350】

実施例32：（S）-1-（3,3-ジメチル-1-（メチルアミノ）-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル）-7,7-ジメチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イウムヨージド（化合物311）の調製

30

【化46】



40

【0351】

（S）-N-（3,3-ジメチル-1-（メチルアミノ）-1-オキソブタン-2-イル）-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド（化合物48；0.09 g、0.24 mmol）をアセトン（2 mL）に溶解し、ヨウ化メチル（0.038 g、0.26 mmol）を加えた。この反応混合物を18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、得られた固体を濾過し、冷酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥し、所望の生成物、化合物311

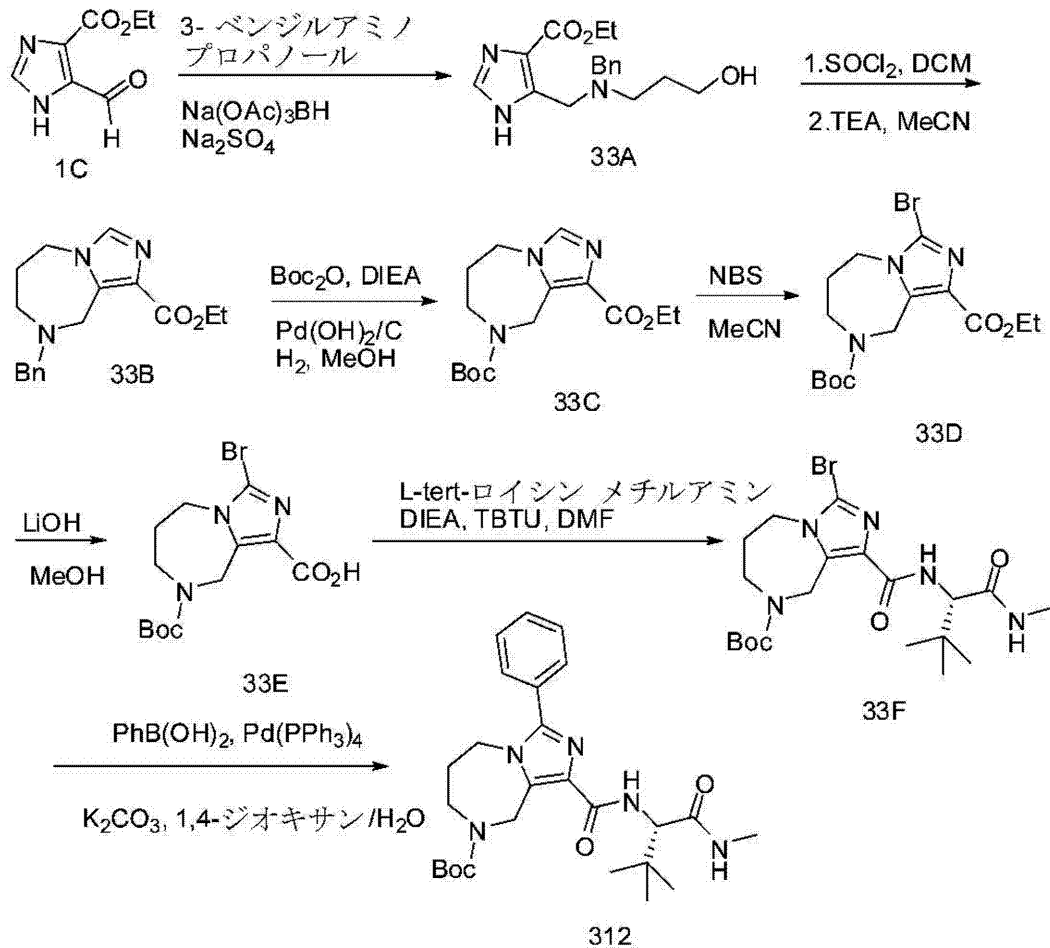
50

(0.031 g, 24%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 0.93 (s, 9H)、2.59 (d, 3H)、3.30 (s, 6H)、3.86 (t, 2H)、4.32 (d, 1H)、4.57 (t, 2H)、5.06 (dd, 2H)、7.54 (m, 4H)、7.82 (m, 2H)、8.17 (m, 1H); LCMS (+ESI) m/z 398.2 [M+H]⁺。

【0352】

実施例 33 : (S)-tert-ブチル 1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(化合物 312) の調製

【化 47】



【0353】

工程 1 : 中間体 33A の調製。化合物 1C (5.4 g) を 3-ベンジルアミノプロパノール (1.0 当量) および無水 Na₂SO₄ (10 g) とともに THF 中で 30 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 当量) を加え、この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応をラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、エバポレーションし、粗製中間体 33A (12.05 g) を得て、これを、さらに精製することなく使用した。

【0354】

工程 2 : 中間体 33B の調製。DCM (100 mL) 中の 33A (10.05 g) の溶液に塩化チオニル (11.0 mL) を加えた。この混合物を還流状態で一晩加熱し、飽和 NaHCO₃ 水溶液の中へ注意深く注ぎ込んだ。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で乾固するまでエバポレーションした。この粗生成物をシリカゲル柱に通し、酢酸エチルで溶出した。酢酸エチルをエバポレーションして、対応するクロロ中間体 (6.0 g) を得て、これを (直ちに) MeCN および TEA (7.8 mL) に再溶解

し、一晚還流させた。溶媒をエバポレーションした後、残渣を酢酸エチルと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で乾固するまでエバポレーションした。4% - 10% MeOH / DCM (1% TEAを含む)を用いてカラムクロマトグラフィによってこの粗生成物を精製し、中間体33B (2.71 g)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.41 (s, 1H)、7.24 - 7.31 (m, 5H)、4.36 (s, 2H)、4.22 (q, J = 7 Hz, 2H)、4.11 - 4.13 (m, 2H)、3.59 (s, 2H)、3.03 - 3.06 (m, 2H)、1.84 - 1.87 (m, 2H)、1.28 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0355】

工程3：中間体33Cの調製。MeOH (50 mL)中の中間体33B (2.71 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.17 g)、10% 水酸化パラジウム-炭素 (1.5 g) およびDIEA (2.4 mL)の混合物を、パーシェイカー (Parr shaker) 中で、24時間、90 psi (約616 kPa)の水素の下においた。濾過およびMeOHのエバポレーションの後、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、中間体33C (2.35 g)を得た。

10

【0356】

工程4：中間体33Dの調製。MeCN (40 mL)中の中間体33C (2.32 g)の溶液にNBS (1.67 g)を少しずつ加えた。室温で4時間攪拌した後、さらなるNBS (0.66 g)を加え、さらに3時間攪拌した。次いでMeCNを減圧下でエバポレーションした。残渣をEtOAcとブラインとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、エバポレーションし、中間体33D (2.72 g)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (m, 12H)、1.95 (br, 2H)、3.73 (br, 2H)、4.21 (m, 2H)、4.23 - 4.37 (m, 2H)、4.95 (br, 2H)。

20

【0357】

工程5：中間体33Eの調製。MeOH中の中間体33D (2.72 g)および水酸化リチウム-水和物 (0.67 g)の溶液を65℃で2時間加熱した。MeOHをエバポレーションした後、残渣をEtOAcと水 (pH 3)との間で抽出した。この水層を塩化ナトリウムで飽和させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、カルボン酸中間体33E (2.34 g)を得た。

30

【0358】

工程6：中間体33Fの調製。0℃のDMF (15 mL)中の中間体33E (0.68 g)、L-tert-ロイシン-Nメチルアミド (0.37 g)およびDIEA (0.66 mL)の溶液にTBTU (0.72 g)を加えた。2時間攪拌した後、減圧下でのエバポレーションによってDMFを除去した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとの間で分配した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。80% - 100% EtOAc / ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、中間体33F (0.52 g)を得た。

40

【0359】

工程7：化合物312の調製。ジオキサン (10 mL)および水 (5 mL)中の中間体33F (0.52 g)、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (0.1 g)、炭酸カリウム (0.30 g)およびフェニルボロン酸 (0.20 g)の混合物を100℃で2時間加熱した。この反応混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。60% - 100% EtOAc / ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、化合物312 (0.48 g)を得た。

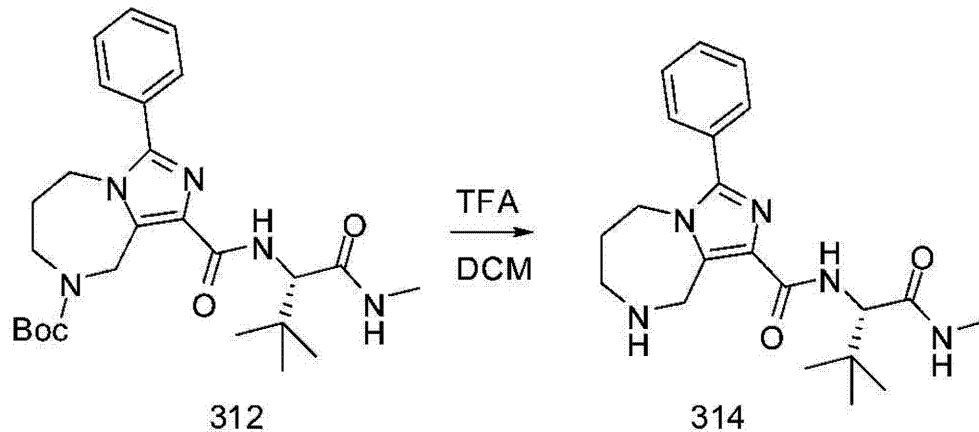
【0360】

フェニルボロン酸の代わりに4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物312と同様にして化合物313を調製した。

50

【0361】

実施例34：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキサミド(化合物314)の調製
【化48】



10

【0362】

DCM(5mL)およびTFA(5mL)中の化合物312(0.48g)の溶液を室温で30分間攪拌した。減圧下でのエバポレーションによって溶媒を除去し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとの間で抽出した。この水層を塩化ナトリウムで飽和させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で乾固するまでエバポレーションし、化合物314(0.38g)を得た。

20

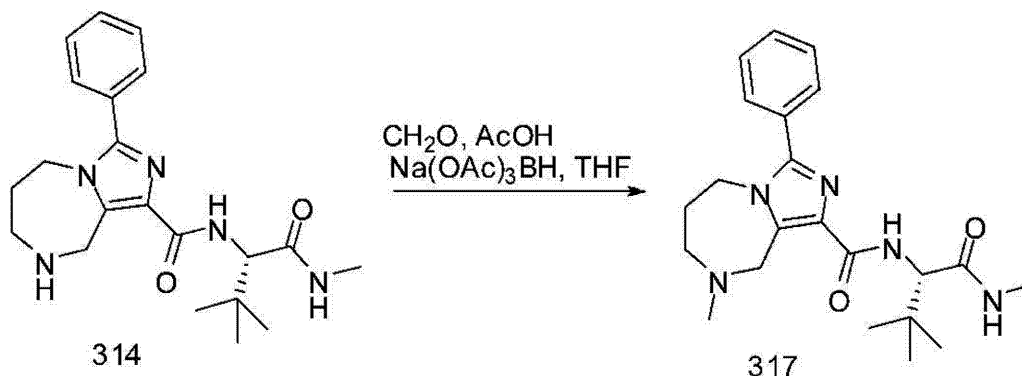
【0363】

フェニルボロン酸の代わりに4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物314について上に記載したのと同様にして化合物315を合成した。同様に、フェニルボロン酸の代わりに4-メチル-2-フルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物314について上に記載したようにして化合物316を合成した。

【0364】

実施例35：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキサミド(化合物317)の調製

【化49】



40

【0365】

THF中の化合物314(0.38g)、30%パラホルムアルデヒド水溶液(0.8mL)および酢酸(60μL)の溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.42g)を加えた。室温で2時間攪拌した後、THFを減圧下でのエバポレーションによ

50

って除去した。残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液と EtOAc との間で分配した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。DCM 中の 10% - 60% MeOH を用いてカラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製した。合わせた純粋な画分をエバポレーションし、白色固体を得て、これを EtOAc/DCM (2:1) 中で粉末化し、濾過した。濾液を減圧下で乾固するまでエバポレーションした。得られた残渣を水および DCM との間で抽出した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、エバポレーションし、化合物 317 (0.31 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.27 (s, 9H)、1.90 (br, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)、3.04 (br, 2H)、4.16 (br, 2H)、4.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)、4.32 (br, 2H)、5.95 (br, 1H)、7.20 - 7.23 (dd, $J = 2.0, 9.6$ Hz, 1H)、7.47 - 7.53 (m, 5H)、7.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)。LCMS (+ESI) m/z 398.2 [M+H]⁺。

10

【0366】

ホルムアルデヒドをアセトアルデヒドで置き換えたことを除いて、化合物 317 の合成のための手順に従って化合物 318 を調製した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにアセトンを用いたことを除いて、同じ手順に従って化合物 319 を調製した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを用いたことを除いて、化合物 317 について記載したようにして化合物 320 を調製した。

20

【0367】

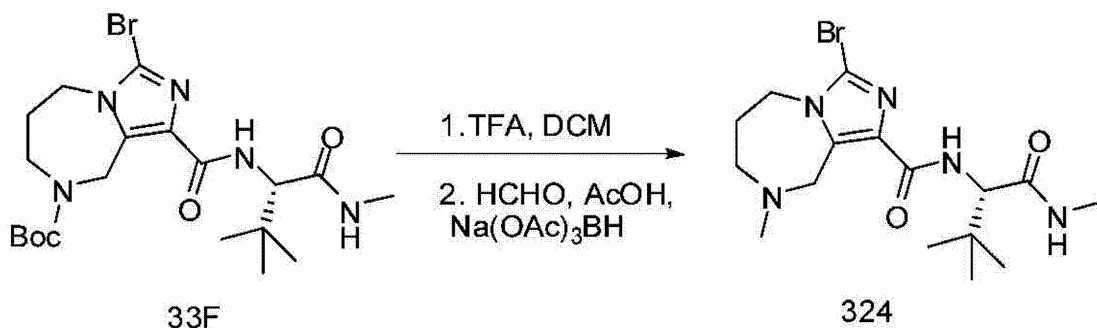
ホルムアルデヒドをシクロプロピルカルボキシアリドで置き換えて、化合物 317 の合成のための手順に従って化合物 321 を調製した。ホルムアルデヒドをイソブチルアルデヒドで置き換え、かつ化合物 314 を化合物 315 で置き換えたことを除いて、同じ手順に従って化合物 322 を調製した。ホルムアルデヒドをシクロプロピルカルボキシアリドで置き換え、かつ化合物 314 を化合物 316 で置き換えたことを除いて、同じ手順に従って化合物 323 を調製した。

【0368】

実施例 36 : (S) - 3 - プロモ - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 324) の調製

30

【化50】



40

【0369】

DCM (10 mL) および TFA (10 mL) 中の中間体 33F (0.73 g) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。DCM および TFA をエバポレーションした後、残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液と DCM との間で分配した。この水層を塩化ナトリウムで飽和させ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で乾固するまでエバポレーションした。THF 中のこの得られた中間体 (0.55 g)、 AcOH (82 μL) および 37% パラホルムアルデヒド水溶液 (0.5 mL) の溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.60 g) を加えた。室温で一晩攪拌した後

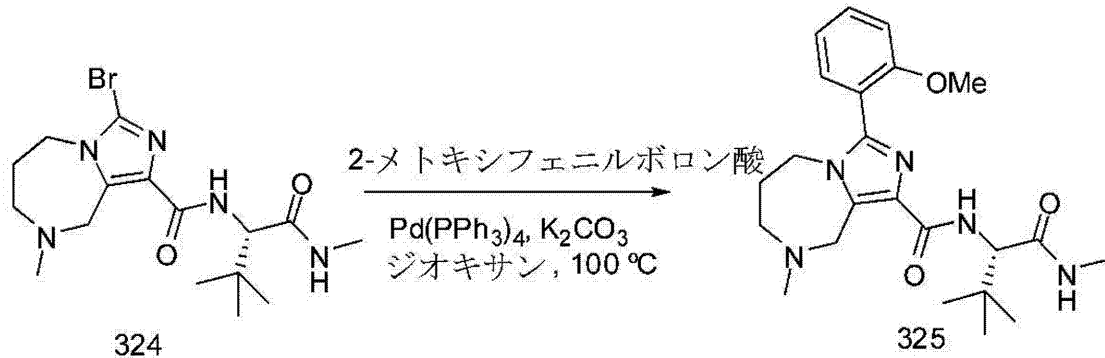
50

、減圧下でのエバポレーションによってTHFを除去した。残渣をブラインとDCMとの間で分配し、この水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。カラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、化合物324(387mg)を得た。

【0370】

実施例37：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物325)

【化51】



10

20

【0371】

ジオキサン/水中の化合物324(7.7mg)、2-メトキシフェニルボロン酸(0.038mmol)、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(2.5mg)および炭酸カリウム(3mg)の混合物を100で2時間加熱した。この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤に通して濾過し、分取LC-MSによって精製し化合物325を得た。LCMS(+ESI) m/z 428.2[M+H]⁺。

【0372】

同じ反応は、この反応混合物をバイオタージ(Biotage)マイクロ波反応器中で160で20分間加熱することによって成し遂げられた。

【0373】

2-メトキシフェニルボロン酸の代わりに他のボロン酸またはジオキサボロランを使用したことを除いて、上記の化合物325と同様にして化合物326-460、599-601を合成した。例えば、2-メトキシフェニルボロン酸の代わりにチオフエン-3-イルボロン酸を使用して、化合物329を合成した。4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を使用して化合物366を合成した。2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、化合物435を合成した。3,5-ジメチル-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)イソオキサゾールを使用して、化合物442を合成した。3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ボロン酸、ピナコールエステルを使用して化合物460を合成し、このBoc基は、実施例34に記載したのと同じ手順を使用してDCM中のTFAを用いて除去した。

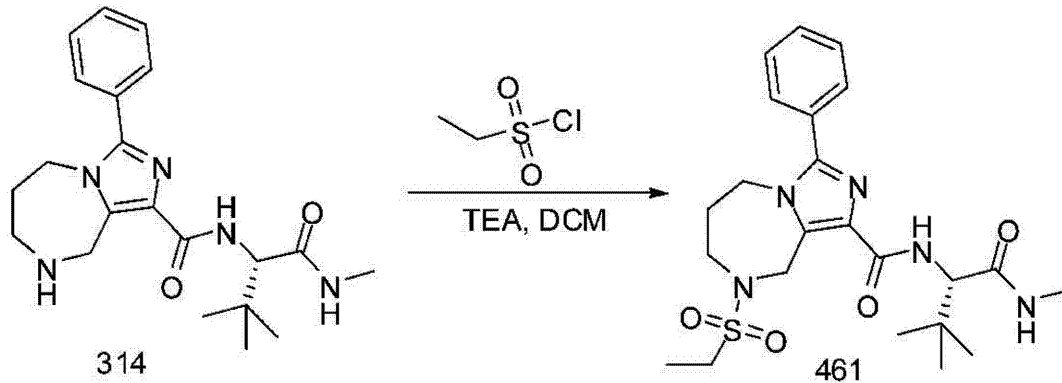
30

40

【0374】

実施例38：(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(エチルスルホニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物461)の調製

【化52】



10

【0375】

DCM中の化合物314(20mg)およびTEA(15 μ L)の溶液にエタンスルホニルクロリド(10 μ L)を加えた。室温で1時間攪拌した後、この反応液を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。この有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥した。減圧下でエバポレーションし、化合物461を得た。LC/MS(+ESI) m/z 476.2[M+H]⁺。

【0376】

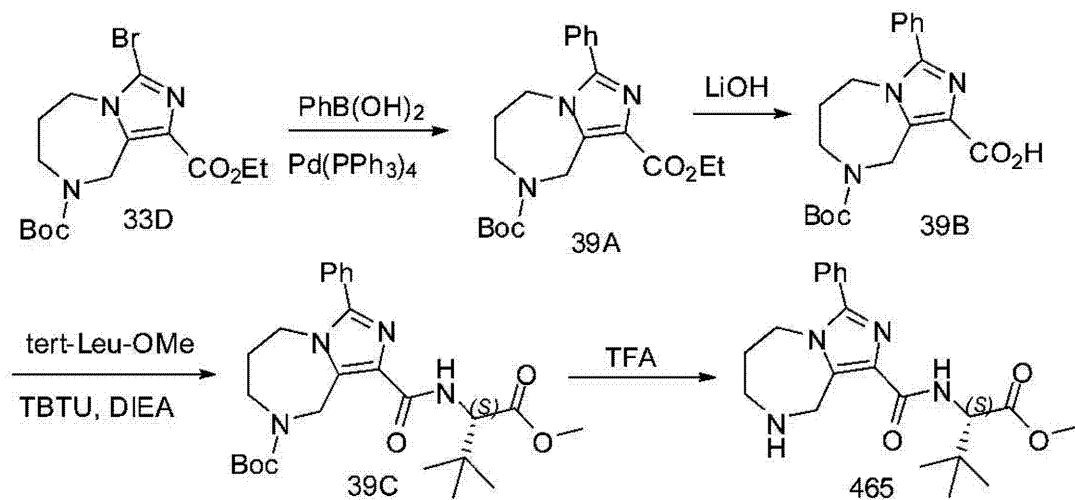
エタンスルホニルクロリドをベンゾイルクロリドで置き換えたことを除いて、化合物461の合成のための手順に従って化合物462を調製した。同様に、エタンスルホニルクロリドを塩化アセチルで置き換えたことを除いて、上記手順に従って化合物463を調製した。同様に、エタンスルホニルクロリドを4-フルオロフェニルスルホニルクロリドで置き換えたことを除いて、化合物313の合成についての手順に従って化合物464を調製した。

20

【0377】

実施例39:(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタノエート(化合物465)の調製

【化53】



30

40

【0378】

工程1: 8-tert-ブチル 1-エチル 3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1,8(9H)-ジカルボキシレート(中間体39A)の調製。1,4-ジオキサン(25mL)および水(5mL)中の中間体33D(1.02g、2.63mmol)、フェニルボロン酸(0.48g、3.94mmol)、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(182mg、0.16m

50

mol) および炭酸カリウム (0.726 g、5.25 mmol) の溶液を 100 で一晩還流させた。ジオキサンをエバポレーションした後、この混合物を酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。50% - 100% EtOAc / ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、中間体 39A (0.81 g、80% 収率) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) : 1.36 (br, 12H)、1.93 (br, 2H)、3.74 (br, 2H)、4.15 (br, 2H)、4.38 (br, 2H)、5.00 (br, 2H)、7.42 - 7.49 (m, 5H)。LCMS (+ESI) m/z 385.9 [M+H]⁺。

【0379】

工程 2 : 8 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボン酸 (中間体 39B) の調製。メタノール (20 mL) 中の中間体 39A (0.81 g、2.10 mmol) および水酸化リチウム - 水和物 (706 mg、16.8 mmol) の混合物を 65 で 5 時間加熱した。メタノールをエバポレーションした後、残渣をブラインに溶解した。濃 HCl (2.5 mL) を注意深く加えて酸性にし、この混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥し、エバポレーションして、中間体 39B を白色固体 (0.71 g、95% 収率) として得た。LCMS (+ESI) m/z 357.9 [M+H]⁺。

【0380】

工程 3 : (S) - tert - ブチル 1 - (1 - メトキシ - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバモイル) - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 8 (9H) - カルボキシレート (中間体 39C) の調製。0 の DMF (20 mL) 中の中間体 39B (0.81 g、2.27 mmol)、L - tert - ロイシンメチルエステル HCl (378 mg、2.61 mmol) および DIEA (1.0 mL) の溶液に TBTU (1.09 g、3.41 mmol) を 10 分間にわたって 2 バッチに分けて加えた。この反応液を 0 から室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣を EtOAc で抽出した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。25% - 65% EtOAc / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィによってこの粗生成物を精製し、中間体 39C を白色固体 (0.78 g、71% 収率) として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.05 (s, 9H)、1.39 (s, 9H)、1.95 (s, 2H)、3.72 (s, 5H)、4.14 (s, 2H)、4.60 (d, 1H)、5.08 (br, 2H)、7.46 - 7.49 (m, 5H)。LCMS (+ESI) m/z 485.0 [M+H]⁺。

【0381】

工程 4 : (S) - メチル 3, 3 - ジメチル - 2 - (8 - メチル - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド) ブタノエート (化合物 465) の調製。TFA / DCM (30 mL、1 : 1) 中の中間体 39C (0.78 g、1.61 mmol) の溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。TFA および DCM をエバポレーションした後、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液と DCM との間で 2 回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミノを中間体 (0.61 g、99% 収率) として得た。

【0382】

フェニルボロン酸の代わりに 4 - メチル - 2 - フルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物 465 と同様にして化合物 466 を調製した。

【0383】

工程 3 の L - tert - ロイシンの代わりに (S) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキシアミドを使用したことを除いて、化合物 465 と同様にして化合物 602 を調製した。

10

20

30

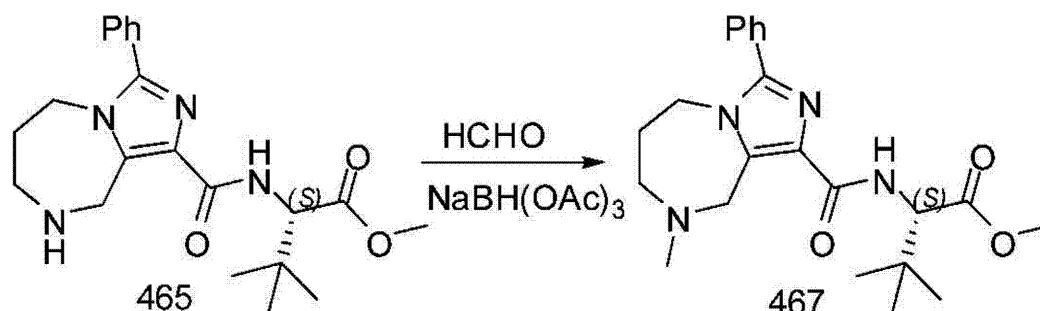
40

50

【0384】

実施例40：(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタノエート(化合物467)の調製

【化54】



10

【0385】

THF中の化合物465(0.61g、1.61mmol)の溶液にAcOH(92μL、1.6mmol)およびパラホルムアルデヒド(1.2mL、37%水溶液 16.0mmol)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.68g、3.20mmol)を加えた。室温で3.5時間撹拌した後、THFをエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とDCMとの間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、化合物467(98%収率)を得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) : 1.04(s、9H)、1.86(br、2H)、2.44(s、3H)、2.93(br、2H)、3.72(s、3H)、4.13(br、2H)、4.60(d、1H)、7.45-7.50(m、5H)。LCMS(+ESI) m/z 399.0[M+H]⁺。

20

【0386】

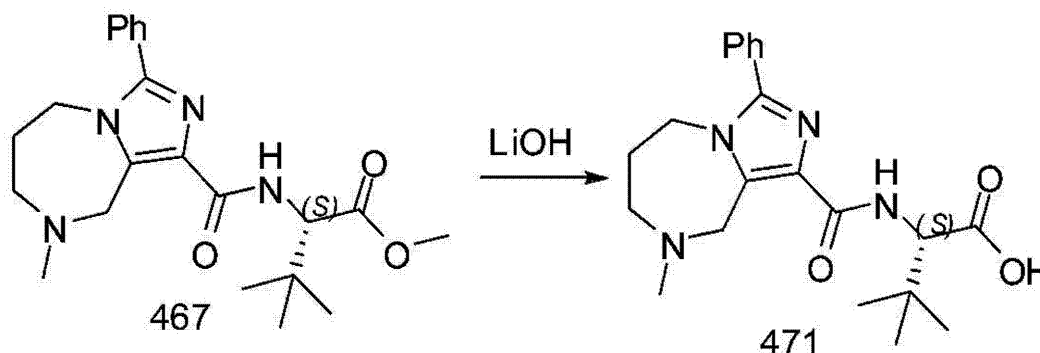
パラホルムアルデヒドの代わりにアセトンを使用したことを除いて、化合物467について上に記載したのと同様にして化合物468を合成した。同様に、化合物465の代わりに化合物466を使用したことを除いて、化合物467について上に記載したのと同様にして化合物469を合成した。同様に、パラホルムアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルボキシアルデヒドを使用し、そして化合物465の代わりに化合物466を使用したことを除いて、化合物467について上に記載したようにして化合物470を合成した。化合物465の代わりに化合物602を使用したことを除いて、化合物467について上に記載したようにして化合物603を合成した。

30

【0387】

実施例41：(S)-3,3-ジメチル-2-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタン酸(化合物471)の調製

【化55】



40

【0388】

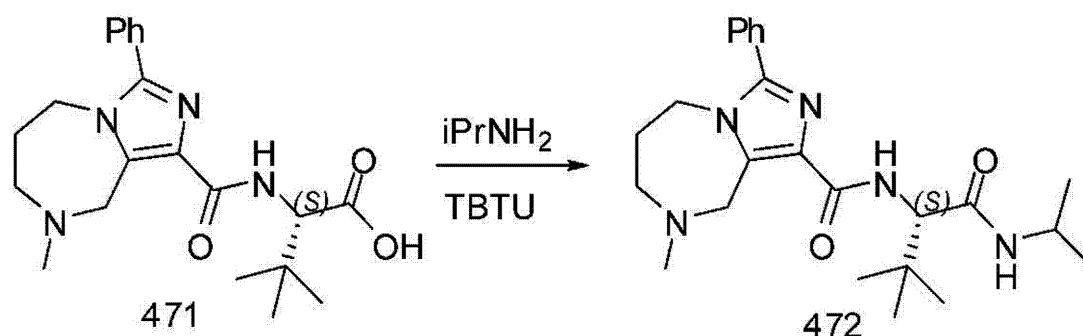
50

(S)-3,3-ジメチル-2-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタン酸(化合物471)の調製。THF/水(10 mL、4:1)中の化合物467(0.63 g、1.58 mmol)および水酸化リチウム-水和物(0.33 g、7.90 mmol)の溶液を0 から室温で一晩撹拌した。THFをエバポレーションした後、残渣を1N HClを用いてpH2まで酸性にし、20% iPrOH/DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出液をエバポレーションし、化合物471(87%収率)を得た。LCMS(+ESI) m/z 385.0[M+H]⁺。

【0389】

実施例42:(S)-N-(1-(イソプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物472)の調製
【化56】

10



20

【0390】

(S)-N-(1-(イソプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物472)の調製。DMF中の化合物471(30 mg、0.078 mmol)およびイソプロピルアミン(33 μL、0.39 mmol)溶液にTBTU(38 mg、0.15 mmol)を加えた。室温で一晩撹拌した後、15分間の5%-95% MeCN/水を用いて分取LCMSによってこの粗製反応混合物を精製し、純粋な化合物472を66%収率で得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃): 1.04(s、9H)、1.11-1.28(m、6H)、1.959(br、2H)、2.59(s、3H)、3.25(br、2H)、4.01-4.16(m、1H)、4.23(d、J=9.3 Hz、1H)、5.80(br、1H)、7.47-7.55(m、5H)、7.95(d、J=9.3 Hz、1H)。LCMS(+ESI) m/z 426.0[M+H]⁺。

30

【0391】

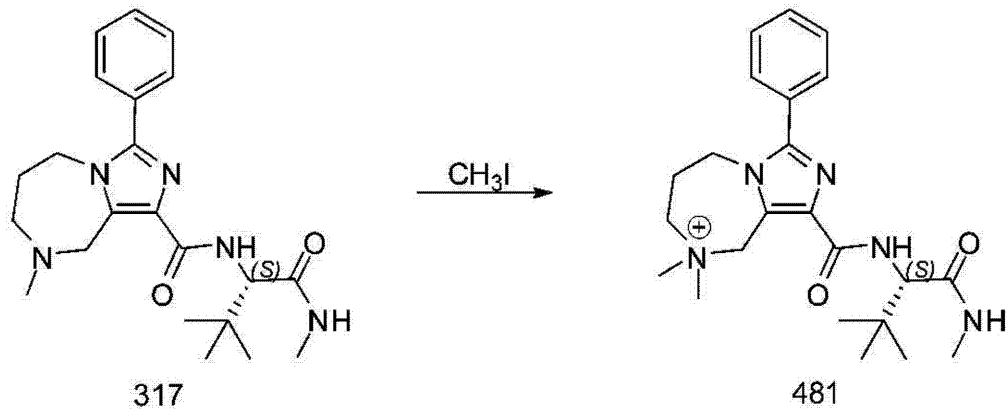
イソプロピルアミンを別のアミンで置き換えたことを除いて、化合物472について上に記載したのと同様にして化合物473-480を合成した。例えば、イソプロピルアミンの代わりにn-プロピルアミンを使用して、化合物473を合成した。

40

【0392】

実施例43:(S)-1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-8-8-ジメチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8-イウム(化合物481)の調製

【化57】



10

【0393】

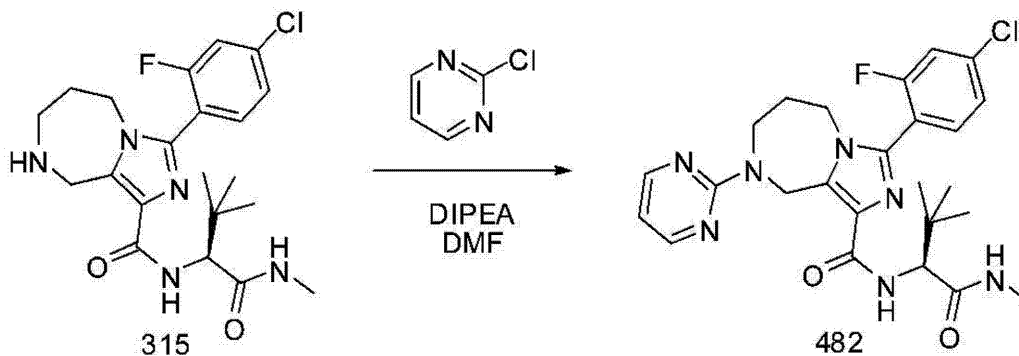
アセトン(2 mL)中の化合物317(51 mg、0.13 mmol)の溶液にヨウ化メチル(8.02 mL、0.13 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下で2日間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、40℃の真空オープン中で1時間乾燥し、標記の化合物481を黄褐色固体として90%収率で得た。¹H-NMR(400 MHz、(CD₃)₂SO) : 0.92 (s、9H)、2.18 (m、2H)、2.60 (d、3H)、3.12 (ブロードなs、6H)、3.73 (m、2H)、4.28 (m、2H)、4.31 (d、1H)、5.17 (m、2H)、7.56 (m、3H)、7.64 (m、2H)、7.82 (d、1H)、8.16 (q、1H)。LCMS(+ESI) m/z 412.01 [M]⁺。

20

【0394】

実施例44: 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(ピリミジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物482)の調製

【化58】



30

【0395】

化合物315(16 mg、37 μmol)を3 mLのDMF中に取り込んだ。DIPEAを加え、次いで2-クロロピリミジンを加えた。この溶液をマイクロ波照射にかけ、連続して5分間加熱し、これに伴い温度は125℃から160℃まで上昇し、この反応が完結するまでさらなる2-クロロピリミジンおよびDIPEAを加えた。飽和NaHCO₃水溶液(2 mL)を加えることによってこの反応液をクエンチし、DCM(2×1 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。0.1%ギ酸を調整剤として用い、70%水/アセトニトリルから10%水/アセトニトリルの勾配を用いる10分間法を使用する自動化された分取LC/MSによって、残渣を精製した。所望の生成物である化合物482を白色固体(15 mg、78%収率)として単離した。LCMS(+ESI) m/z 515.1 [M+H]⁺。

40

【0396】

50

化合物 3 1 5 の代わりに化合物 3 1 4 を使用したことを除いて、化合物 4 8 2 について上に記載したのと同様にして化合物 4 8 3 を合成した。

【 0 3 9 7 】

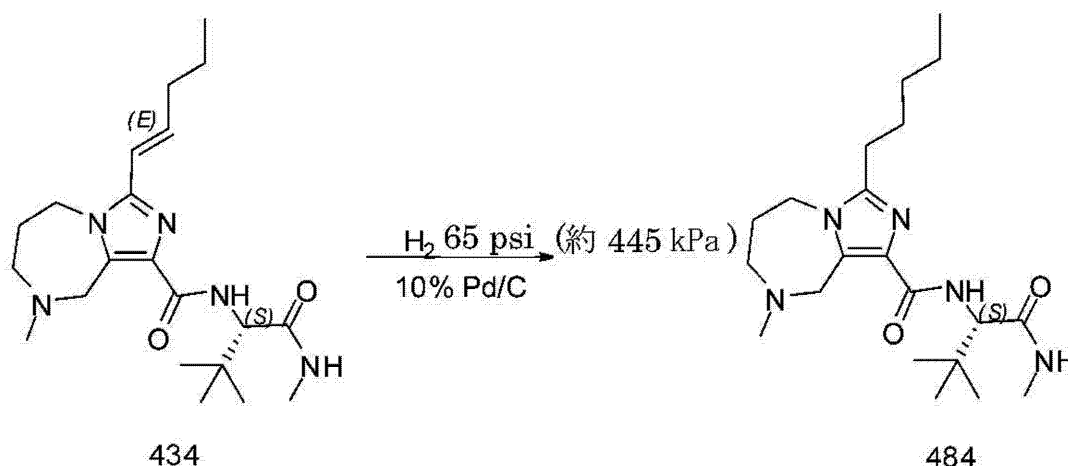
実施例 4 5 : (S) - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 3 - ペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 4 8 4) の調製

【 0 3 9 8 】

化合物 4 3 4 (4 2 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をメタノールに溶解し、これを 1 0 % パラジウム炭素 (D e g u s s a タイプ) のメタノール性スラリーに加えた。この混合物を 6 5 p s i (約 4 4 5 k P a) の水素ガスに 2 時間曝露し、セライト (登録商標) に通して濾過し、減圧下で黄色油状物にまで濃縮した。

10

【 化 5 9 】



20

【 0 3 9 9 】

4 0 の真空オープン中で一晚さらに乾燥することによって、化合物 4 8 4 をガラス状の固体 (3 6 m g 、 8 2 %) として得た。¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 (C D ₃) ₂ S O) : 0 . 8 6 (t 、 3 H) 、 0 . 8 9 (s 、 9 H) 、 1 . 3 0 (m 、 4 H) 、 1 . 5 7 (m 、 2 H) 、 1 . 6 8 (m 、 2 H) 、 2 . 1 3 (s 、 3 H) 、 2 . 5 7 (d 、 3 H) 、 2 . 6 4 (t 、 2 H) 、 2 . 8 5 (m 、 2 H) 、 4 . 0 1 (m 、 2 H) 、 4 . 1 3 (m 、 2 H) 、 4 . 2 6 (d 、 1 H) 、 7 . 6 1 (d 、 1 H) 、 8 . 0 9 (q 、 1 H) 。 L C M S (+ E S I) m / z 3 9 2 . 2 [M + H] ⁺。

30

【 0 4 0 0 】

化合物 4 3 4 の代わりに化合物 3 7 6 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したのと同様にして化合物 4 8 5 を合成した。同様に、化合物 4 3 4 の代わりに化合物 3 7 7 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したようにして化合物 4 8 6 を合成した。同様に、化合物 4 3 4 の代わりに化合物 3 9 6 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したのと同様にして化合物 4 8 7 を合成した。

40

【 0 4 0 1 】

化合物 4 3 4 の代わりに化合物 3 9 7 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したのと同様にして化合物 4 8 8 を合成した。同様に、化合物 4 3 4 の代わりに化合物 3 9 8 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したようにして化合物 4 8 9 を合成した。同様に、化合物 4 3 4 の代わりに化合物 4 3 6 を使用したことを除いて、化合物 4 9 0 を上記のとおり合成した。

【 0 4 0 2 】

化合物 4 3 4 の代わりに化合物 4 0 0 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したのと同様にして化合物 4 9 1 を合成した。同様に、化合物 4 3 4 の代わりに化合物 4 3 0 を使用したことを除いて、化合物 4 8 4 について上に記載したようにして化

50

合物 492 を合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 439 を使用したことを除いて、化合物 493 を上記のとおり合成した。

【0403】

化合物 434 の代わりに化合物 445 を使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したのと同様にして化合物 494 を合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 446 を使用したことを除いて、化合物 495 を上記のとおり合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 441 を使用したことを除いて、同様にして化合物 496 を合成した。

【0404】

化合物 434 の代わりに化合物 456 を使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したのと同様にして化合物 497 を合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 457 を使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したようにして化合物 498 を合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 449 を使用したことを除いて、同様にして化合物 499 を合成した。

10

【0405】

化合物 509 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したのと同様にして化合物 500 を合成した。同様に、化合物 510 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したようにして化合物 501 を合成した。同様にして、化合物 511 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 502 を上記のとおり合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 460 を使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したようにして化合物 503 を合成した。

20

【0406】

化合物 452 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したのと同様にして化合物 504 を合成した。同様に、化合物 453 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したようにして化合物 505 を合成した。同様に、化合物 434 の代わりに化合物 455 を使用したことを除いて、化合物 506 を上記のとおり合成した。

【0407】

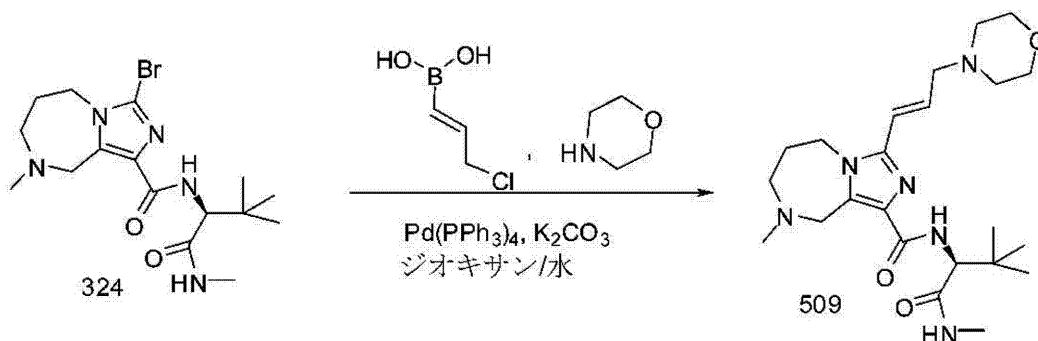
化合物 454 を化合物 434 の代わりに使用したことを除いて、化合物 484 について上に記載したのと同様にして化合物 507 を合成した。化合物 434 の代わりに化合物 514 を使用したことを除いて、上記のとおり同様に化合物 508 を合成した。

30

【0408】

実施例 46：(S, E) - N - (33 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 3 - (3 - モルホリノプロパ - 1 - エニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン - 1 - カルボキサミド (化合物 509) の調製

【化60】



40

【0409】

(S) - 3 - プロモ - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ[1,

50

5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 3 2 4 ; 0 . 1 0 g 、 0 . 2 5 m m o l) をジオキサソ (4 m L) に溶解し、(E) - 3 - クロロプロパ - 1 - エニルボロン酸 (0 . 0 4 0 g 、 0 . 3 7 m m o l) を加え、次いで K_2CO_3 (0 . 1 6 4 g 、 1 . 1 8 m m o l) 、モルホリン (0 . 0 5 2 g 、 0 . 6 0 m m o l) および水 (0 . 8 0 m L) を加えた。得られた混合物を窒素を用いて脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 0 0 8 g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を加えた。この混合物を、マイクロ波反応器中で 1 6 0 で 2 0 分間加熱した。この混合物を EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過した。この有機層を減圧下で濃縮し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、再度濃縮した。5 - 9 5 % の勾配アセトニトリル / 0 . 1 % ギ酸を含む水を使用する分取 LC / MS によって残渣を精製し、化合物 5 0 9 (0 . 0 3 0 g 、 3 9 %) を白色固体として得た。 ^1H-NMR (4 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : 1 . 0 7 (s 、 9 H) 、 1 . 9 3 (m 、 2 H) 、 2 . 4 1 (s 、 3 H) 、 2 . 6 7 (m 、 4 H) 、 2 . 8 1 (d 、 3 H) 、 3 . 1 0 (m 、 2 H) 、 3 . 3 1 (d 、 1 H) 、 3 . 8 1 (t 、 4 H) 、 4 . 1 2 (m 、 2 H) 、 4 . 4 9 (d 、 1 H) 、 4 . 4 5 (m 、 2 H) 、 6 . 0 1 (m 、 1 H) 、 6 . 5 1 (m 、 1 H) 、 6 . 8 0 (m 、 1 H) 、 7 . 8 9 (m 、 1 H) ; LCMS (+ ESI) m/z 4 4 7 . 3 [M + H] $^+$ 。

10

【 0 4 1 0 】

モルホリンの代わりにピペリジンを使用したことを除いて、化合物 5 0 9 と同様にして化合物 5 1 0 を合成した。同様に、モルホリンの代わりにピロリジンを使用したことを除いて、化合物 5 0 9 について記載したようにして化合物 5 1 1 を合成した。モルホリンの代わりにジエチルアミンを使用したことを除いて、同様にして化合物 5 1 2 を合成した。モルホリンの代わりにジメチルアミンを使用したことを除いて、同様にして化合物 5 1 3 を合成した。

20

【 0 4 1 1 】

実施例 4 7 : (S , E) - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキシソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 3 - (3 - モルホリノプロパ - 1 - エニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 1 4) の調製

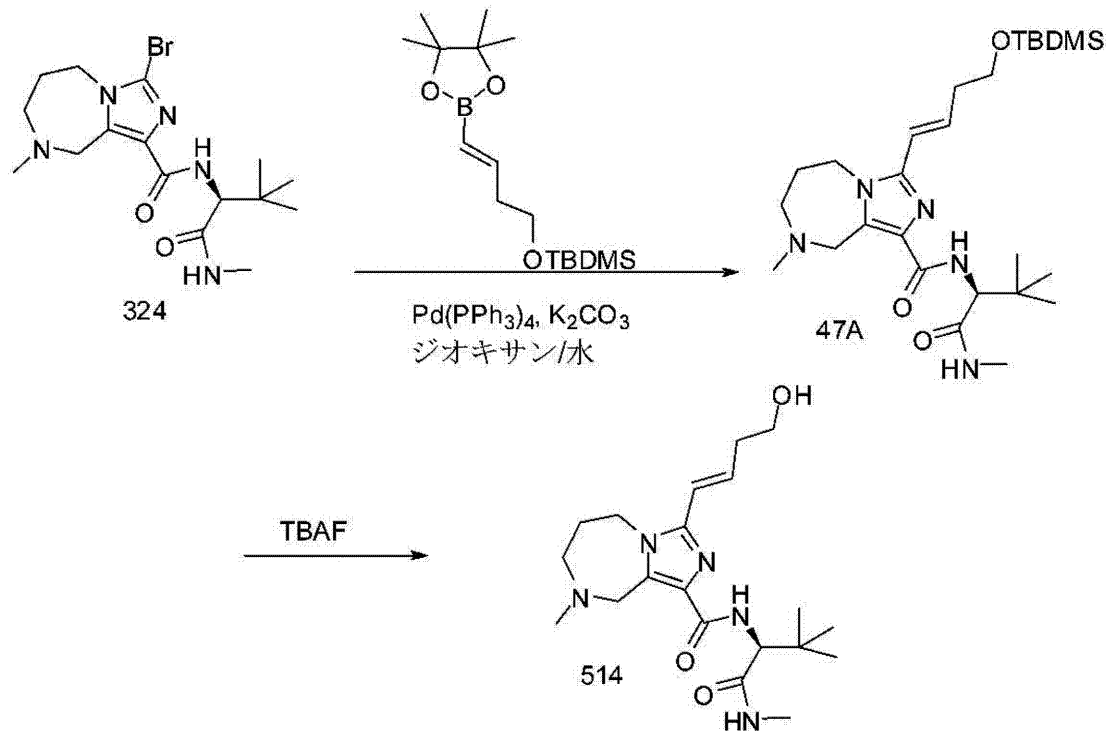
【 0 4 1 2 】

工程 1 : (S , E) - 3 - (4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ブタ - 1 - エニル) - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキシソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (4 7 A) の調製。ジオキサソ (2 m L) 中の化合物 3 2 4 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 5 m m o l) の溶液に (E) - tert - ブチルジメチル (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) ブタ - 3 - エニルオキシ) シラン (0 . 1 1 5 g 、 0 . 5 0 m m o l) を加え、次いで K_2CO_3 (0 . 0 6 9 g 、 0 . 5 0 m m o l) および水 (0 . 4 0 m L) を加えた。得られた混合物を窒素を用いて脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 2 m m o l) を加えた。この混合物を、マイクロ波反応器中で 1 6 0 で 2 0 分間加熱した。この混合物を EtOAc で希釈し、セライトに通して濾過した。この有機層を濃縮し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、再度濃縮した。残渣を PL - チオール MP SPE チューブを用いて精製し、化合物 4 7 A (0 . 1 2 6 g 、 9 9 %) を得た。LCMS (+ ESI) m/z 5 0 6 . 4 [M + H] $^+$ 。

30

40

【化 6 1】



10

20

【0413】

工程 2：化合物 514 の調製。化合物 47A (0.126 g、0.25 mmol) を THF に溶解し、TBAF (THF 中 1 M、0.50 mL、0.50 mmol) 溶液を加えた。得られた混合物を 18 時間撹拌した。この混合物を濃縮し、NaCl 飽和溶液で希釈し、DCM で抽出した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。5 - 95 %

アセトニトリル / 0.1 % ギ酸を含む水の勾配を使用する分取 LC / MS によって残渣を精製した。t-ブチルジメチルシラン不純物を取り除くために、得られた物質をストラタ SPE SCX カラムを使用するイオン交換クロマトグラフィによって精製した。化合物 514 (0.070 g、70%) を遊離塩基として単離した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 1.07 (s、9H)、1.85 (m、3H)、2.37 (s、3H)、2.53 (m、2H)、2.80 (d、3H)、2.95 (m、2H)、3.82 (t、2H)、4.06 (m、2H)、4.29 (m、3H)、5.93 (m、1H)、6.34 (d、1H)、6.73 (m、1H)、7.86 (m、1H) ; LCMS (+ESI) m/z 392.2 [M+H]⁺。

30

【0414】

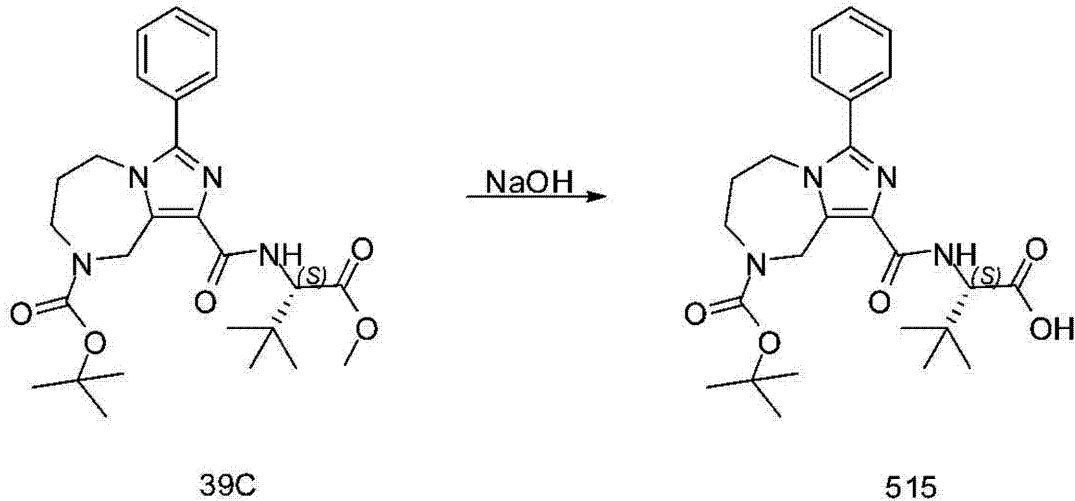
実施例 48：(S)-2-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタン酸 (化合物 515) の調製

【0415】

(S)-2-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタン酸 (化合物 515) の調製。テトラヒドロフラン (2 mL) 中の中間体 39C (571 mg、0.77 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウムの 10 M 水溶液 (0.77 mL、7.7 mmol) およびメタノール (2 mL) を加えた。この溶液を 2.5 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を 1 N 塩酸水溶液を用いて pH 3 にし、得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄した。

40

【化 6 2】



10

【0416】

上記濾液をジエチルエーテルで2回抽出した。これらのエーテル層を合わせ、無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、上記沈殿した固体と合わせた。この白色固体を45の真空オープン中で18時間乾燥し、化合物515(326mg、90%収率)を得た。¹H-NMR(400MHz、(CD₃)₂SO) : 0.98(s、9H)、1.27(s、9H)、1.85(m、2H)、3.63(m、2H)、4.18(t、2H)、4.30(d、1H)、5.02(m、2H)、7.52(m、5H)、7.56(d、1H)、12.88(ブロードなs、1H)。LCMS(+ESI) m/z 471.2[M+H]⁺。

20

【0417】

実施例39に記載したフェニルボロン酸の代わりに4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物515について上に記載したのと同様にして化合物516を調製した。

【0418】

実施例49:(S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(化合物517)の調製

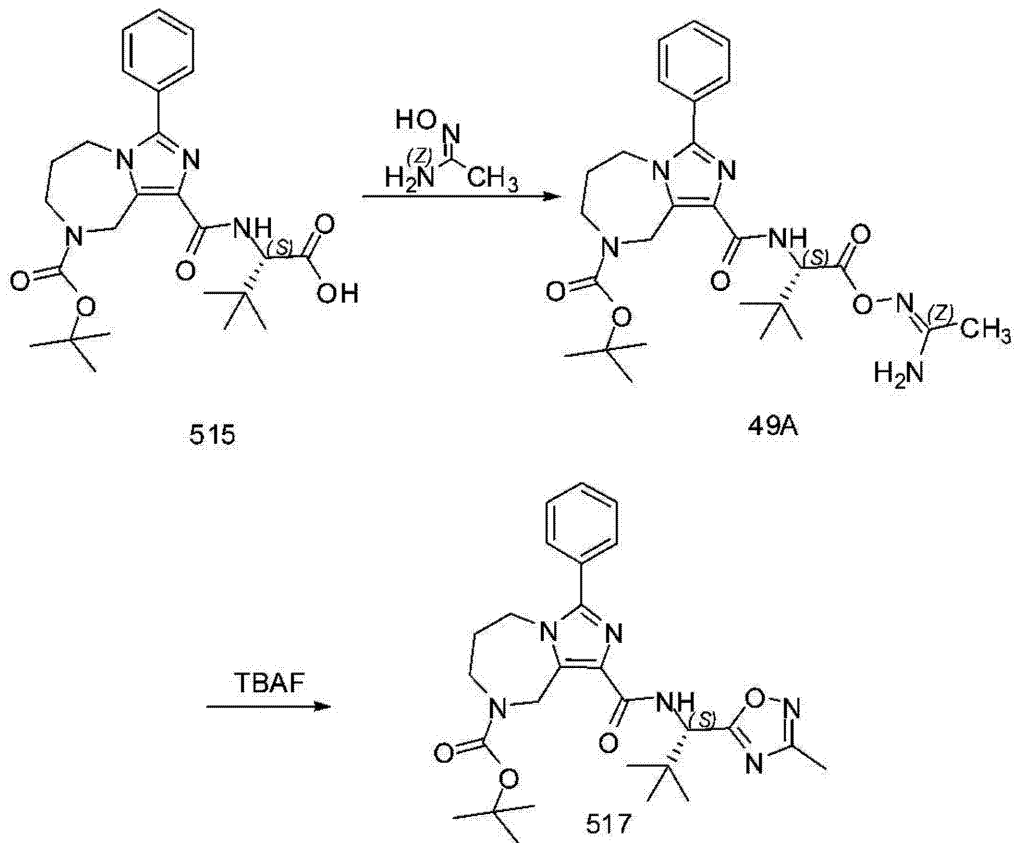
30

【0419】

工程1:(S,Z)-tert-ブチル 1-(1-(1-アミノエチリデンアミノオキシ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(中間体49A)の調製。化合物515(320mg、0.68mmol)の2mLジクロロメタン溶液を、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(209mg、1.09mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(167mg、1.09mmol)のジクロロメタン溶液に加えた。この溶液を常温で15分間攪拌した。N-ヒドロキシアセトアミジン(76mg、1.02mmol)を固体として一度に加え、この混合物を一晩攪拌した。さらなるDCMで希釈した後、この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、淡黄色の発泡性固体(中間体49A)まで濃縮した。LCMS(+ESI) m/z 527.2[M+H]⁺。

40

【化 6 3】



10

20

【0420】

工程 2：(S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(化合物 517)の調製。テトラヒドロフラン(3 mL)中の中間体 49A(358 mg、0.68 mmol)の溶液に、TBAFの THF 中 1.0 M 溶液(0.68 mL、0.68 mmol)を加えた。この混合物を 24 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、この有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィによる精製のためにシリカゲルに吸収させた。このカラムを、ヘキサン中の 20% - 50% 酢酸エチルの勾配で溶出し、化合物 517 を黄色固体(223 mg、64% 収率)として得た。¹H-NMR(400 MHz、(CD₃)₂SO) : 0.99 (s、9H)、1.18 (s、9H)、1.84 (m、2H)、2.32 (s、3H)、3.63 (m、2H)、4.19 (t、2H)、4.96 (m、2H)、5.15 (d、1H)、7.53 (m、5H)、7.82 (d、1H)。LCMS(+ESI) m/z 509.20 [M+H]⁺。

30

【0421】

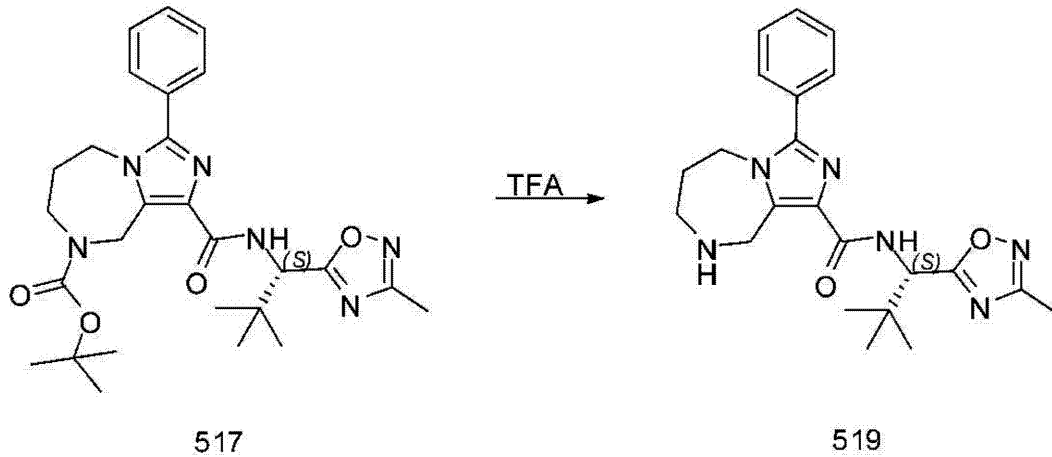
化合物 515 の代わりに化合物 516 を使用したことを除いて、化合物 517 について上に記載したのと同様にして化合物 518 を調製した。

40

【0422】

実施例 50：(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物 519)の調製

【化 6 4】



10

【0423】

(S)N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物519)の調製。ジクロロメタン(2 mL)中の化合物517(219 mg、0.43 mmol)にトリフルオロ酢酸(1.26 mL、16.36 mmol)を加えた。3時間攪拌した後、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を飽和 CaCO_3 水溶液でpH 8にした。この水溶液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、無色の油状物を得て、これをメタノールに溶解し、イオン交換カラム(フェノメネックス(Phenomenex)(登録商標)、SCX)に付した(loaded)。このカラムをメタノールで洗浄して不純物を取り除き、標記の化合物をメタノール中の2Nアンモニア溶液で溶出した。このメタノール溶液を濃縮した後、化合物519を淡黄色固体(148 mg、84%収率)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 0.99 (s、9H)、1.72 (m、2H)、2.34 (s、3H)、3.00 (m、2H)、3.29 (s、1H)、4.14 (t、2H)、4.27 (m、2H)、5.15 (d、1H)、7.53 (m、5H)、7.85 (d、1H)。LCMS(+ESI) m/z 409.2 [M+H]⁺。

20

30

【0424】

化合物518を化合物517の代わりに化合物518を使用したことを除いて、化合物519について上に記載したのと同様にして化合物520を調製した。

【0425】

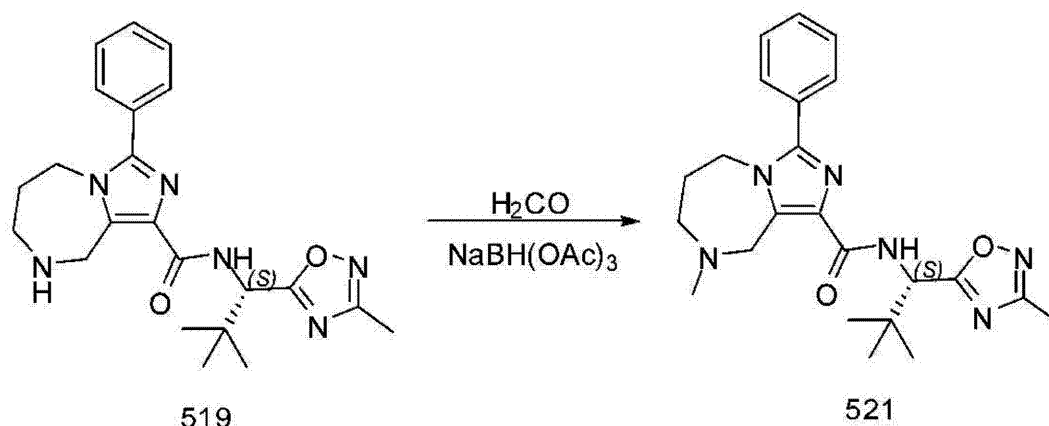
実施例51 : (S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物521)の調製

【0426】

(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物521)の調製。テトラヒドロフラン(2 mL)中の519(45 mg、0.11 mmol)の溶液に、酢酸(6.3 mL、0.11 mmol)およびホルムアルデヒドの37重量%水溶液(82 mL、1.10 mmol)を加えた。5分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを固体として加えた(47 mg、0.22 mmol)。

40

【化 6 5】



10

【0427】

この混合物をさらに2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下でオフホワイトの固体まで濃縮した。この固体をメタノールに溶解し、イオン交換カラム(フェノメネックス(登録商標)、SCX)に付した。このカラムをメタノールで洗浄し、標記の化合物をメタノール中の2Nアンモニア溶液を用いて収集した。このメタノール溶液を濃縮した後、淡黄色固体の化合物521を得た(43mg、92%収率)。¹H-NMR(400MHz、(CD₃)₂SO) : 0.98(s、9H)、1.76(m、2H)、2.21(s、3H)、2.33(s、3H)、2.87(m、2H)、4.12(m、2H)、4.19(m、2H)、5.15(d、1H)、7.55(m、5H)、7.86(d、1H)。LCMS(+ESI) m/z 423.2[M+H]⁺。

20

【0428】

化合物519の代わりに化合物520を使用したことを除いて、化合物521について上に記載したのと同様にして化合物522を調製した。同様に、化合物519の代わりに化合物520を使用し、そしてホルムアルデヒドの代わりにアセトンを使用したことを除いて、同様にして化合物523を調製した。同様に、ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを使用したことを除いて、化合物521について上に記載せしたようにして化合物524を調製した。ホルムアルデヒドの代わりにアセトンを使用したことを除いて、同様にして化合物525を調製した。

30

【0429】

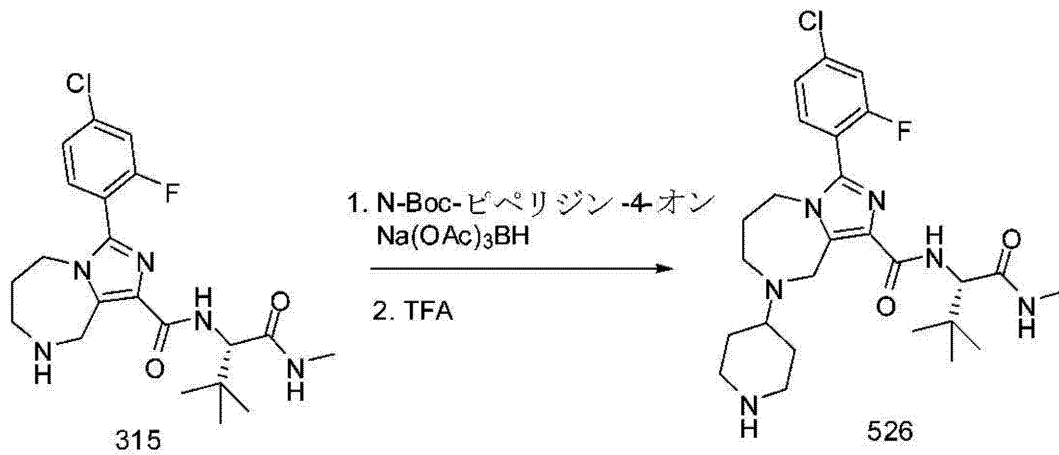
実施例52 : (S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(ピペリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物526)の調製

【0430】

THF(10mL)中の化合物315(0.17g、0.39mmol)の溶液に、N-Boc-ピペリジン-4-オン(125mg、0.63mmol)および酢酸(25μL、0.44mmol)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(130mg、0.61mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、THFをエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下でエバポレーションした。

40

【化66】



10

【0431】

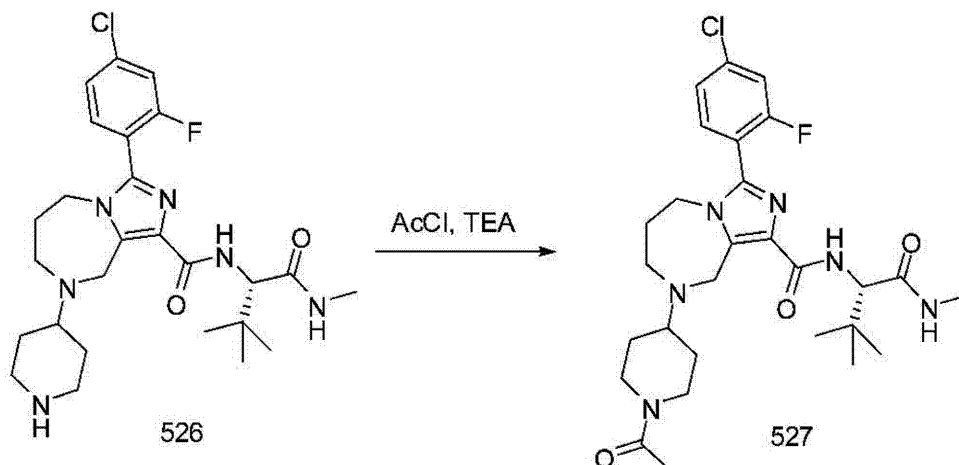
5% - 10% MeOH / DCMを用いてカラムクロマトグラフィによって残渣を精製し、生成物を30%収率で得た。この単離した生成物(73 mg、0.12 mmol)を、TFA / DCM (1 : 1) 中で、室温で30分間撹拌した。TFA / DCMをエバポレーションした後、残渣を飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下でエバポレーションし、58 mgの化合物526を得た。LCMS (+ESI) m/z 561.2、520 [M+H]⁺。

20

【0432】

実施例53：(S)-8-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物527)の調製

【化67】



30

40

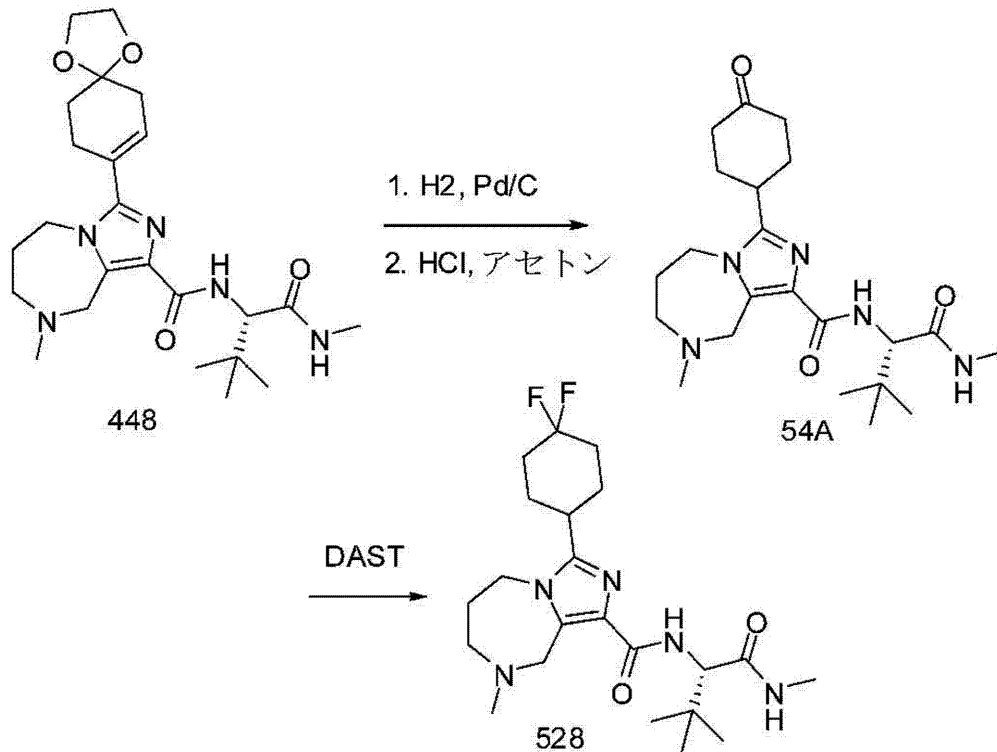
【0433】

DCM (0.5 mL) 中の化合物526 (24 mg、0.046 mmol) の溶液にTEA (20 μL、0.14 mmol) および塩化アセチル (10 μL、0.14 mmol) を加えた。室温で30分間撹拌した後、この反応混合物を乾固するまでエバポレーションした。この粗製混合物をMeOH (0.5 mL) に溶解し、15分間の5% - 95% MeCN / 水 (0.5% ギ酸) を用いて分取LC-MSによって精製した。純粋な画分を合わせ、スピードバックを用いてエバポレーションし、化合物527を68%収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 561.2、563.1 [M+H]⁺。

【0434】

50

実施例 54 : (S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキサプタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 528) の調製
【化 68】



10

20

30

40

【0435】

工程 1 : メタノール中の化合物 448 (0.65 g、1.41 mmol) およびパラジウム炭素 (380 mg) の混合物を、60 psi (約 411 kPa) の水素の下で 2 時間水素化した。触媒を濾過した後、この溶液を乾固するまでエバポレーションした。残渣 (0.54 g、1.17 mmol) を、アセトンおよび 2 N HCl とともに室温で一晩攪拌した。アセトンをエバポレーションした後、この水層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて塩基性にし、10% iPrOH / DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、乾固するまでエバポレーションし、ケトン中間体 54A を 92% 収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 418.3、[M+H]⁺。

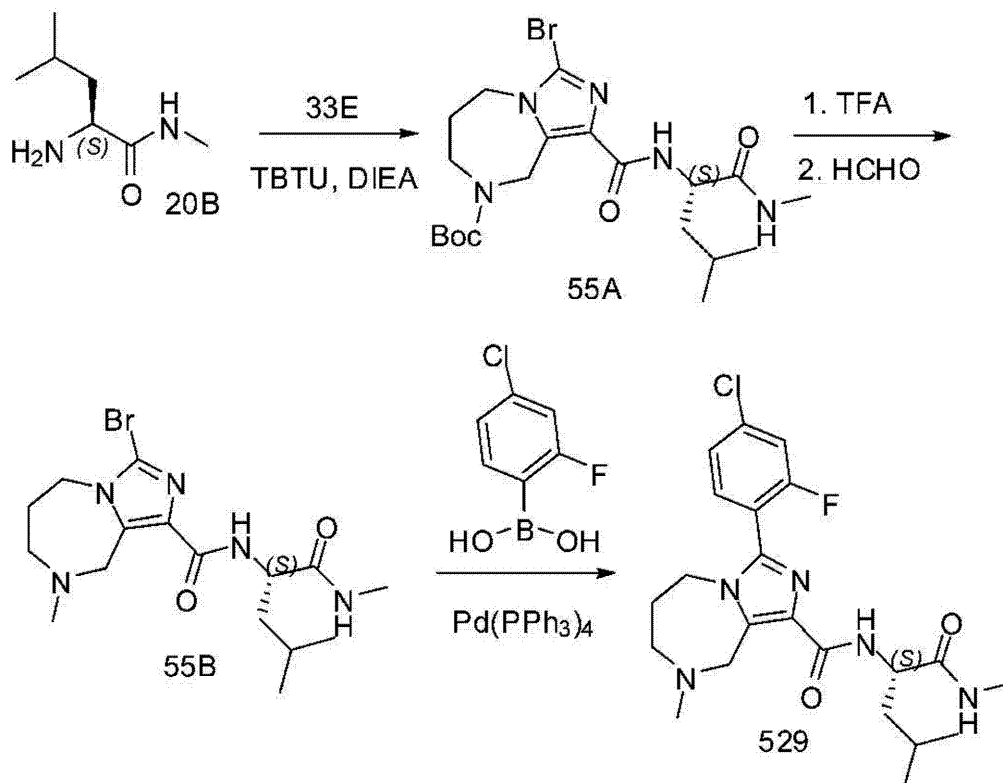
【0436】

工程 2 : DCE 中の中間体 54A (0.45 g、1.08 mmol) の溶液に DAST (0.40 g、2.47 mmol) を加え、次いで 80 °C で 2 時間加熱した。この反応液を NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、10% iPrOH / DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、乾固するまでエバポレーションした。20% - 60% MeCN / 水 (0.5% ギ酸) を用いて逆相カラムクロマトグラフィによって残渣を精製した。生成物を含む画分を合わせ、乾固するまで凍結乾燥した。得られた固体を MeOH に溶解し、5% - 95% MeCN / 水を用いて分取 LC-MS によって精製し、化合物 528 を 2% 収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 440.4、[M+H]⁺。

【0437】

実施例 55 : (S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - N - (4 - メチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキサペンタン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 529) の調製

【化69】



10

20

【0438】

工程1：(S)-tert-ブチル 3-ブromo-1-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート55Aの調製。DMF(25mL)中の3-ブromo-8-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボン酸(33E)(1.08g、3.0mmol)、H-Leu-NHMe(20B)(0.62g、4.30mmol)およびDIEA(0.52mL、3.0mmol)溶液に、0℃でTBTU(1.46g、4.55mmol)を10分間にわたって2バッチに分けて加えた。0℃から室温で一晩攪拌した後、この反応を水でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、乾固するまでエバポレーションした。60% - 100% EtOAc/ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィによってこの粗製混合物を精製し、油状の生成物55Aを51%収率で得た。LCMS(+ESI) m/z 486.1、489.1[M+H]⁺。

30

【0439】

工程2：(S)-3-ブromo-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド55Bの調製。TFA/DCM(20mL、1:1)中の中間体55A(0.74g、1.52mmol)の溶液を室温で0.5時間攪拌した。TFAおよびDCMをエバポレーションした後、残渣を飽和NaHCO₃水溶液とiPrOH/DCM(1:9)との間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミノ中間体(0.52g、88%収率)を得た。THF中のこのアミノ中間体(0.52g、1.35mmol)の溶液に、AcOH(100μL、1.35mmol)およびパラホルムアルデヒド(0.60mL、37%水溶液 7.84mmol)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.57g、2.69mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、THFをエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とiPrOH/DCM(1:9)との間で2回

40

50

抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、化合物 5 5 B を 9 6 % 収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 401.1、403.1 [M+H]⁺。

【0440】

工程 3 : (S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - N - (4 - メチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 2 9) の調製。

ジオキサ (1.0 mL) および水 (0.5 mL) 中の中間体 5 5 B (47 mg、0.12 mmol)、炭酸カリウム (40 mg、0.29 mmol)、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル硼酸 (0.25 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (20 mg) の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で 4 時間撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を、チオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂 (ポリマーポラトリーズ (Polymer Labs)) に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これに MeOH (0.5 mL) を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15 分間の 5 % MeCN / 水から 95 % MeCN / 水 (0.1 % ギ酸) を用いて分取 LCMS によって精製した。純粋な画分を、サバント スピードバックを用いてエバポレーションした。油状残渣を DCM (1.0 mL) に取り込み、ヘキサン (1.0 mL) で希釈した。穏やかに加熱しながら気流下でのエバポレーションにより、白色固体の生成物である化合物 5 2 9 を 40 % 収率で得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.96 (t, J = 4.8 Hz, 6H)、1.59 - 1.72 (m, 2H)、1.81 - 1.90 (m, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.56 (br, 2H)、2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H)、2.98 (br, 2H)、3.96 (br, 2H)、4.52 - 4.58 (m, 1H)、6.48 (br, 1H)、7.21 - 7.24 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H)、7.29 - 7.31 (dd, J = 1.7, 10.0 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。LCMS (+ESI) m/z 450.2、452.2 [M+H]⁺。

【0441】

4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル硼酸を別の硼酸またはジオキサボロランで置き換えたことを除いて、化合物 5 2 9 について上に記載したのと同様にして化合物 5 3 0 - 5 3 9 を合成した。例えば、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル硼酸の代わりに 4 - フルオロフェニル硼酸を使用したことを除いて、化合物 5 2 9 と同様にして化合物 5 3 0 を合成した。

【0442】

4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル硼酸をシクロヘキセン - 1 - ボロン酸、ピナコールエステルで置き換えたことを除いて、化合物 5 2 9 について上に記載したのと同様にして化合物 5 4 0 を合成した。次いでこのシクロヘキセニル中間体を、実施例 4 5 に記載した水素化手順を使用して還元した。

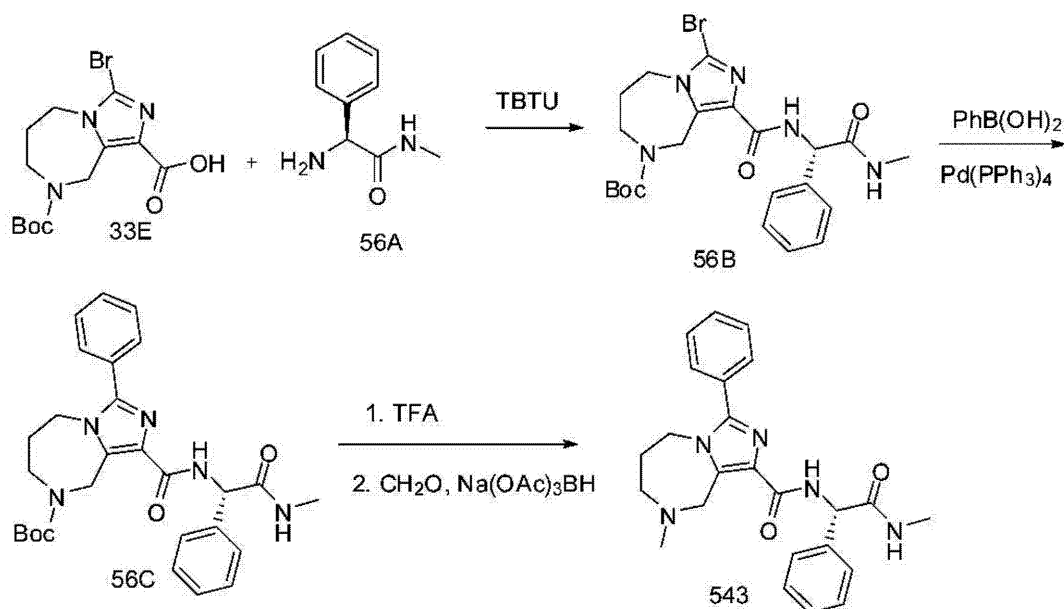
【0443】

20 B の代わりに (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - メチルアセトアミド (実施例 20 の中間体 20 B と同様にして合成した) を使用し、そして 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル硼酸を 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル硼酸または 2, 4 - ジフルオロ - 5 - クロロフェニル硼酸ピナコールエステルで置き換えたことを除いて、化合物 5 2 9 について上に記載したのと同様にして化合物 5 4 1 および 5 4 2 を合成した。

【0444】

実施例 5 6 : (S) - 8 - メチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 4 3) の合成の調製

【化70】



10

【0445】

工程1：DMF中のカルボン酸33E（100mg、0.28mmol）、フェニルグリシンメチルアミド（56A）（86mg、0.53mmol、実施例20におけるZ-Leu-OHをZ-Phg-OHで置き換えることによって、ロイシン-N-メチルアミドの合成についての手順に従って調製した）およびDIEA（100μL、0.58mmol）の溶液に、0でTBTU（134mg、0.53mmol）を加えた。0から室温で4時間撹拌した後、この反応液を水（5mL）でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣をブラインとEtOAcとの間で抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、乾固するまでエバポレーションした。70% - 100% EtOAc / ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、中間体56Bを56%収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 508.0 [M+Na]⁺。

20

【0446】

工程2：ジオキサンおよび水（3：1）中の56B（100mg、0.20mmol）、フェニルボロン酸（36mg、0.30mmol）、炭酸カリウム（46mg、0.33mmol）およびパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）（10mg）の混合物を100で一晩加熱した。この反応混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。この有機層を乾燥し、乾固するまでエバポレーションし、75% - 100% EtOAc / ヘキサンを用いてカラムクロマトグラフィによって精製し、中間体56Cを54%収率で得た。

30

【0447】

工程3：TFA / DCM（5mL、1：1）中の中間体56C（54mg、0.11mmol）の溶液を室温で0.5時間撹拌した。TFAおよびDCMをエバポレーションした後、残渣を飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミノ中間体（35mg、81%収率）を得た。THF（3mL）中のこのアミノ中間体（35mg、0.087mmol）の溶液に、AcOH（50μL、0.087mmol）およびパラホルムアルデヒド（70μL、37%水溶液 0.94mmol）を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（36mg、0.17mmol）を加えた。室温で2時間撹拌した後、THFをエバポレーションした。残渣を飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、15分間の5% - 95% MeCN / 水を用いて分取LC-MSによって精製し、化合物543を39%収率で得た。LCMS (+ESI) m/z 418.1, [M+H]⁺。

40

50

【0448】

実施例57：(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物544)

【0449】

工程1：(S)-3-プロモ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド57Cの調製。この中間体は、Z-Leu-OHをZ-tBu-Ala-OH(Chem-Impex)で置き換えることにより、(S)-3-プロモ-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(中間体55B)の合成の実施例55に従って調製した。LCMS(+ESI) m/z 416.1、417.1[M+H]⁺。

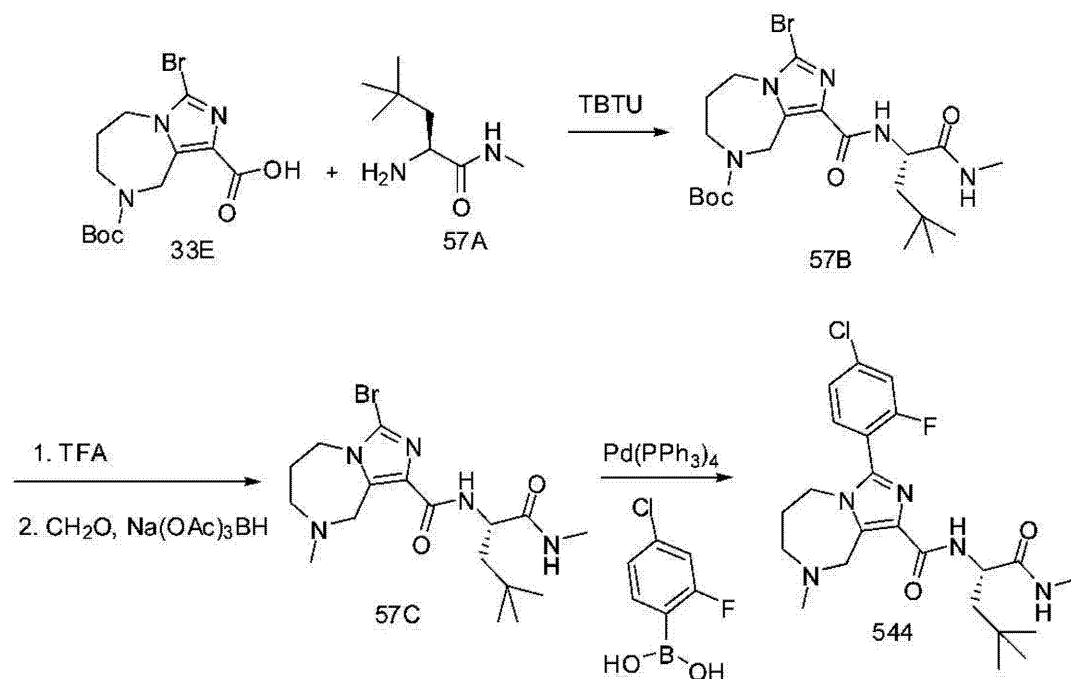
10

【0450】

工程2：(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物544)の調製。

20

【化71】



30

【0451】

ジオキサン(1.0 mL)および水(0.5 mL)中の中間体57C(80 mg、0.19 mmol)、炭酸カリウム(40 mg、0.29 mmol)、2-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸(0.30 mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(30 mg)の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で4時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂(ポリマーラトリーズ(Polymer Labs))に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これにMeOH(0.5 mL)を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15分間の5% MeCN/水から95% MeCN/水(0.1% ギ酸)を用いて分取LC-MSによって精製した。LCMS(+ESI) m/z 464.3、467.3[M+H]⁺。

40

50

【0452】

4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を別のボロン酸またはジオキサボロランで置き換えたことを除いて、化合物544について上に記載したのと同様にして化合物545-555を合成した。例えば、4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに4-フルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物544と同様にして化合物547を合成した。

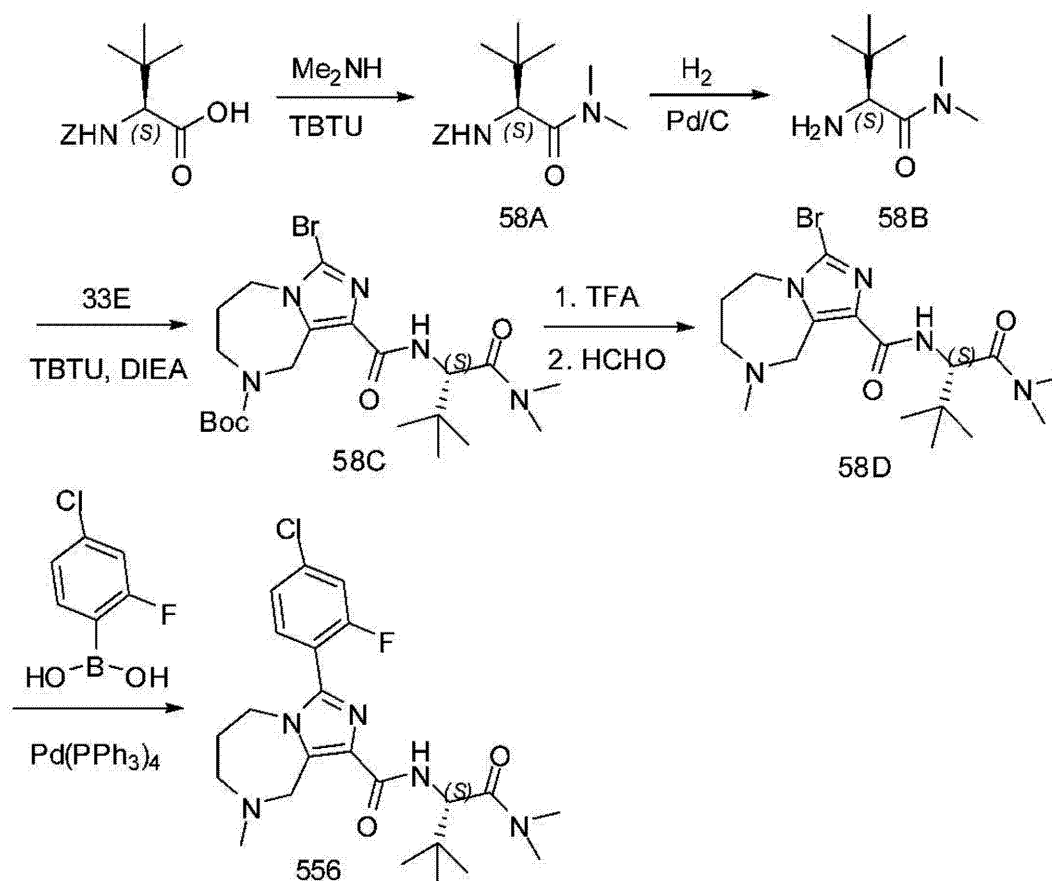
【0453】

実施例58：(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキサブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物556)の調製

【0454】

工程1：(S)-3-プロモ-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキサブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド58Dの調製。

【化72】



【0455】

この中間体は、Z-Leu-OHをtert-Leu-OHで置き換え、そしてメチルアミン塩酸塩をジメチルアミンのTHF溶液で置き換えることにより、((S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキサブタン-2-イル)-3-プロモ-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(中間体55B)の合成に従って調製した。LCMS(+ESI) m/z 417.1 [M+H]⁺。

【0456】

工程2：(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキサブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8

, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 5 6) の調製。ジオキサン (1 . 0 m L) および水 (0 . 5 m L) 中の中間体 5 8 D (9 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) 、炭酸カリウム (4 0 m g , 0 . 2 9 m m o l) 、 2 - フルオロ - 4 - クロロ - フェニルボロン酸 (0 . 3 0 m m o l) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (3 0 m g) の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で4時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂 (ポリマーラボラトリーズ (P o l y m e r L a b s)) に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これにMeOH (0 . 5 m L) を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15分間の5% MeCN / 水から95 MeCN / 水 (0 . 1 % ギ酸) を用いる分取LC - MSによって精製した。¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 . 0 5 (s , 9 H) , 1 . 9 6 (b r , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 9 6 (s , 3 H) , 3 . 1 9 - 3 . 2 3 (m , 4 H) , 4 . 0 0 (b r , 2 H) , 4 . 6 2 (b r , 2 H) , 5 . 0 4 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 2 3 (d d , J = 2 . 0 , 9 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 2 (d d , J = 1 . 8 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) 。 LCMS (+ ESI) m / z 4 6 4 . 2 , 4 6 6 . 1 [M + H] ⁺。

10

【 0 4 5 7 】

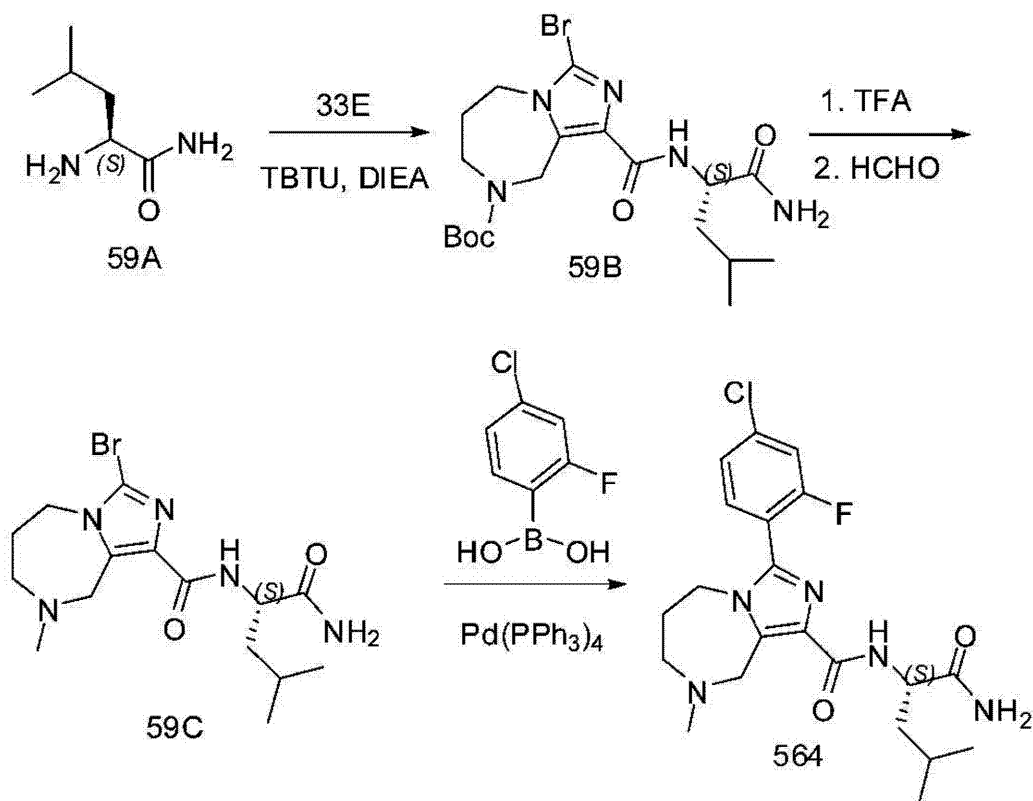
4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸を別のボロン酸またはジオキサボロランで置き換えたことを除いて、化合物 5 5 6 について上に記載したのと同様にして化合物 5 5 7 - 5 6 3 を合成した。例えば、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに3, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物 5 5 6 と同様にして化合物 5 6 1 を合成した。

20

【 0 4 5 8 】

実施例 5 9 : (S) - N - (1 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 6 4) の調製

【化73】



10

20

【0459】

工程1：(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-ブromo-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(中間体59C)の調製。この中間体は、H-Leu-NHMeをロイシンアミド59A(Chem-Impex)で置き換えることにより、(S)-3-ブromo-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(中間体55B)の合成に従って調製した。LCMS(+ESI) m/z 386.1[M+H]⁺。

30

【0460】

工程2：(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物564)の調製。ジオキサン(1.0mL)および水(0.5mL)中の中間体59C(65mg、0.17mmol)、炭酸カリウム(40mg、0.29mmol)、2-フルオロ-4-クロロフェニルボロン酸(0.30mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(30mg)の混合物を、密閉したバイアル中で、110で4時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂(ポリマーラボラトリーズ(Polymer Labs))に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これにMeOH(0.5mL)を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15分間の5% MeCN/水から95% MeCN/水(0.1% ギ酸)を用いて分取LC-MSによって精製した。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 0.95(dd、J=5.3、9.7Hz、6H)、1.63-1.85(m、3H)、1.98(br、2H)、2.52(s、3H)、3.16(br、2H)、4.01(br、2H)、4.52-4.63(m、3H)、5.83(br、1H)、6.59(br、1H)、7.12-7.25(dd、J=1.9、9.6Hz、1H)、7.30-7.36(dd、J=6.4、8.2Hz、1H)、7.44(d、J=8.3Hz

40

50

、1H)、7.54 (t、J = 7.9 Hz、1H)、8.16 (br、1H)。LCMS (+ESI) m/z 436.2、439.2 [M+H]⁺。

【0461】

4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を別のボロン酸またはジオキサボロランで置き換えたことを除いて、化合物564について上に記載したのと同様にして化合物565-572を合成した。例えば、4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに4-dフルオロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物564と同様にして化合物565を合成した。4-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸をシクロヘキセン-1-ボロン酸、ピナコールエステルで置き換えたことを除いて、化合物564について上に記載したのと同様にして化合物570を合成した。次いでこのシクロヘキセニル中間体を、実施例45に記載した水素化手順を使用して還元した。

10

【0462】

実施例60：(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物573)の調製

【0463】

工程1：DCM中のZ-tert-ロイシンジシクロヘキシルアンモニウム塩(1.78g、4.0mmol)の溶液に、0で、クロロギ酸イソブチル(0.80mL、6.1mmol)を加えた。0で30分間攪拌した後、アンモニア/MeOH(7M、6mL)を加え、0で30分間攪拌した。この懸濁液を濾過して白色沈殿物を取り除いた。濾液を濃縮し、60%-100% EtOAc/ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィによって精製し、Z-tert-Leu-NH₂を85%収率で得た。LCMS(+ESI) m/z 287.1 [M+Na]⁺。

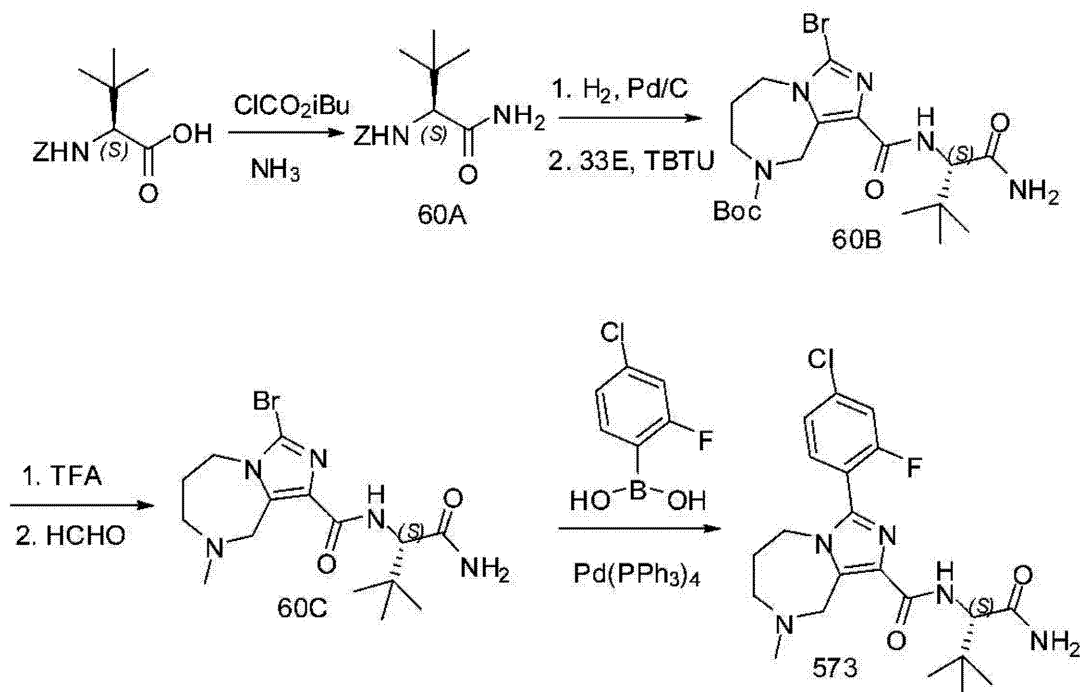
20

【0464】

工程2：((S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-ブromo-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド60C)の調製。中間体60Cは、(S)-3-ブromo-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(中間体55B)の合成に従って調製した。LCMS(+ESI) m/z 388.0、389.1 [M+H]⁺。

30

【化 7 4】



10

20

30

40

50

【0465】

工程 3 : (S) - N - (1 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 573) の調製。ジオキサソ (1.0 mL) および水 (0.5 mL) 中の中間体 60C (45 mg、0.12 mmol)、炭酸カリウム (20 mg、0.15 mmol)、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸 (0.15 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (20 mg) の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で 4 時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂 (ポリマーラボラトリーズ (Polymer Labs)) に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これに MeOH (0.5 mL) を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15 分間の 5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水 (0.1% ギ酸) を用いて分取 LC - MS によって精製した。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 1.07 (s、9H)、2.02 (br、2H)、2.56 (s、3H)、3.31 (br、2H)、4.06 (br、2H)、4.41 (d、 $J = 9.3 \text{ Hz}$ 、1H)、4.67 - 4.78 (br、2H)、6.15 (br、1H)、6.38 (br、1H)、7.22 - 7.27 (dd、 $J = 1.8$ 、 9.8 Hz 、1H)、7.31 - 7.34 (dd、 $J = 1.7$ 、 8.3 Hz 、1H)、7.58 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.82 (d、 $J = 9.4 \text{ Hz}$ 、1H)、8.19 (br、1H)。LCMS (+ESI) m/z 436.2 [M+H]⁺。

【0466】

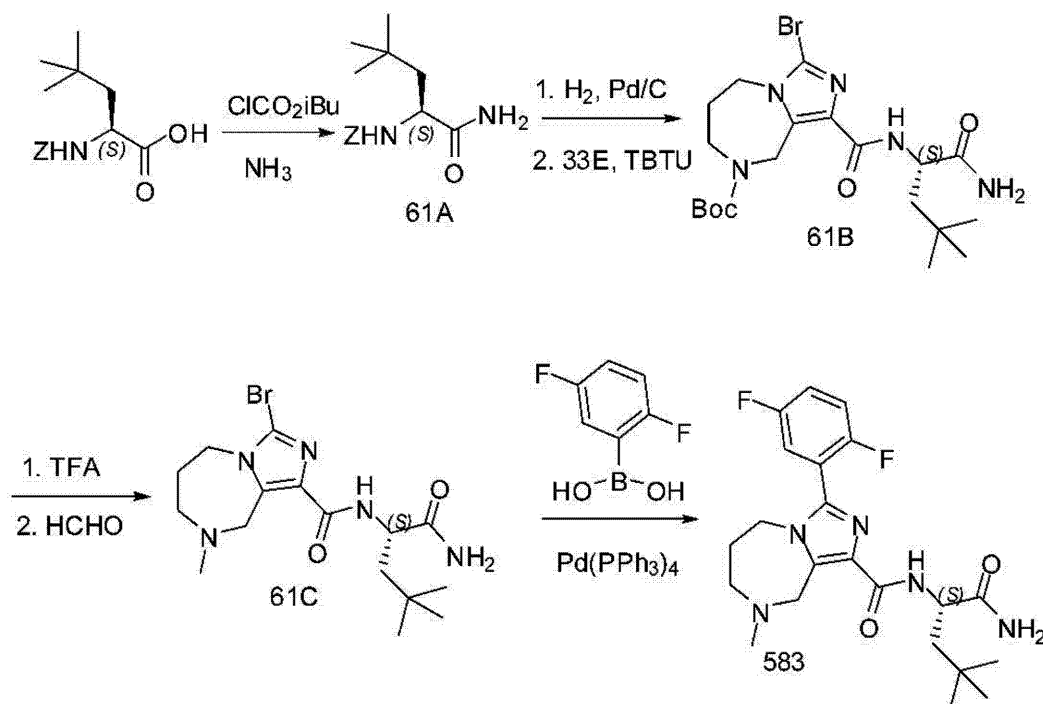
4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸を別のボロン酸またはジオキサボロランで置き換えたことを除いて、化合物 573 について上に記載したのと同様にして化合物 574 - 582 を合成した。例えば、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用したことを除いて、化合物 573 と同様にして化合物 582 を合成した。

【0467】

実施例 61 : (S) - N - (1 - アミノ - 4, 4 - ジメチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (

化合物 583) の調製

【化 75】



10

20

【0468】

工程 1 : (S) - N - (1 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - オキシペンタン - 2 - イル) - 3 - ブロモ - 8 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド 61C の調製。この中間体は、Z - tert - Leu - OH を Z - ネオペンチルグリシンで置き換えることにより、実施例 60 の中間体 60C の合成に従って調製した。LCMS (+ESI) m/z 400.1, 403.1 [M+H]⁺。

【0469】

工程 2 : (S) - N - (1 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 1 - オキシペンタン - 2 - イル) - 3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 583) の調製。ジオキサン (1.0 mL) および水 (0.5 mL) 中の中間体 61C (69 mg)、炭酸カリウム (40 mg、0.29 mmol)、2,5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (0.20 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (20 mg) の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で 4 時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂 (ポリマーラボラトリーズ (Polymer Labs)) に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これに MeOH (0.5 mL) を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15 分間の 5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水 (0.1% ギ酸) を用いて分取 LC - MS によって精製した。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 0.98 (s、2 種の回転異性体の混合物、9H)、1.56 - 1.62 (m、1H)、2.04 - 2.09 (m、3H)、2.58 (s、2H、NMe の 1 種の回転異性体)、2.68 (s、1H、NMe の他方の回転異性体)、3.28 - 3.40 (m、2H)、4.07 (br、2H)、4.52 - 4.63 (m、2H)、4.70 - 4.89 (m、3H)、6.13 (br、1H)、6.76 (br、1H)、7.15 - 7.24 (m、2H)、7.28 - 7.33 (m、1H)、7.49 - 7.51 (m、1H)、8.18 (br、1H)。LCMS (+ESI) m/z 434.2 [M+H]⁺。

30

40

【0470】

2,5 - ジフルオロフェニルボロン酸を別のボロン酸またはジオキサボロランで置き換

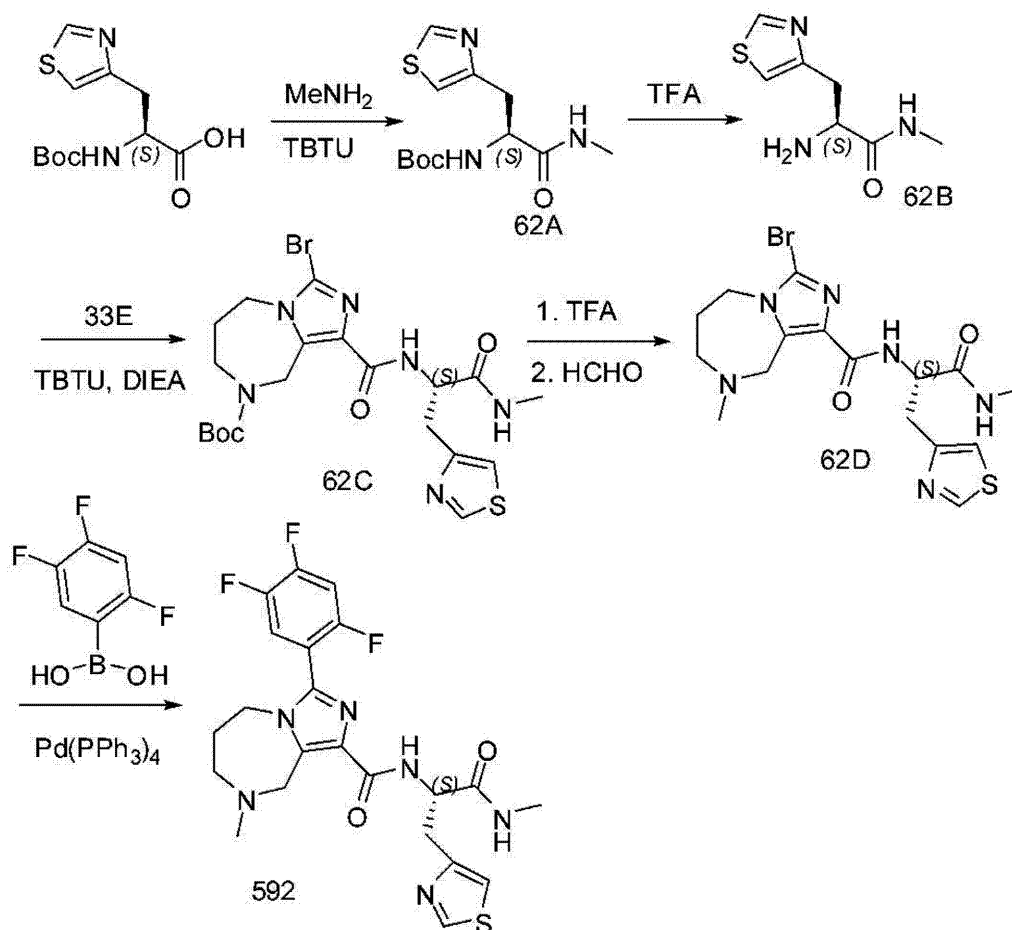
50

えたことを除いて、化合物 583 について上に記載したのと同様にして化合物 584 - 91 を合成した。例えば、2, 5 - ジフルオロフェニルボロン酸の代わりに 2 - フルオロ - 4 - クロロフェニルボロン酸を使用したことを除いて、583 と同様にして化合物 584 を合成した。

【0471】

実施例 62 : (S) - 8 - メチル - N - (1 - メチルアミノ) - 1 - オキソ - 3 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 592) の調製

【化76】



【0472】

工程 1 - 2 : (S) - 2 - アミノ - N - メチル - 3 - (チアゾール - 4 - イル) プロパンアミド (中間体 62B) の調製。DMF (40 mL) 中の Boc-Ala (4 - チアゾイル) - OH (1.0 g、3.67 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (0.89 g、13.2 mmol) および DIEA (3.0 mL、17.2 mmol) の溶液に、0 で、TBTU (1.80 g、5.6 mmol) を 10 分間にわたって 2 バッチに分けて加えた。室温で 1 時間攪拌した後、この反応液を水 (5 mL) でクエンチし、真空下でエバポレーションした。残渣をブラインと EtOAc との間で抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。この有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、乾固するまでエバポレーションし、Boc-Ala (4 - チアゾイル) - NHMe、62A を 73% 収率で得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) : 1.42 (s、9H)、2.73 (d、J = 4.8 Hz、3H)、3.19 - 3.25 (dd、J = 5.6、14.6 Hz、1H)、3.34 (br、1H)、4.51 (br、1H)、6.03 (br、1H)、6.57 (br、1H)、7.12 (s、1H)、8.75 (s、1H)。LCMS (+ESI) m/z 286.1 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0473】

TFA / DCM (10 mL、1 : 1) 中の中間体 62A (0.76 g、2.66 mmol) の溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。TFA および DCM をエバポレーションした後、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液と iPrOH / DCM (1 : 9) との間で 2 回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、エバポレーションして、遊離アミノ中間体 62B (0.20 g、41% 収率) を得た。

【0474】

工程 3 - 4 : (S) - 3 - プロモ - 8 - メチル - N - (1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - 3 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド 62D の調製。この中間体は、20B を H - Ala (4 - チアゾイル) - NHMe 62B で置き換えることにより、(S) - 3 - プロモ - 8 - メチル - N - (4 - メチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (中間体 55B) の合成の実施例 55 の工程 1 - 2 に従って調製した。LCMS (+ESI) m/z 442.06、443.0 [M+H]⁺。

10

【0475】

工程 5 : (S) - 8 - メチル - N - (1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - 3 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 592) の調製。ジオキサン (2.0 mL) および水 (0.3 mL) 中の中間体 62D (50 mg、0.11 mmol)、炭酸カリウム (23.6 mg、0.17 mmol)、2, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸 (29.9 mg、0.17 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (25 mg、0.02 mmol) の混合物を、密閉したバイアル中で、110 で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をチオールベースのパラジウム捕捉剤樹脂 (ポリマーラポラトリーズ (Polymer Labs)) に通した。残渣を乾固するまで濃縮し、これに MeOH (0.5 mL) を加えた。この溶液を濾過して不溶物を取り除き、15 分間の 5% MeCN / 水から 95% MeCN / 水 (0.1% ギ酸) を用いて分取 LC-MS によって精製した。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) : 1.25 (s、1H)、2.1 (br s、1H)、2.72 - 2.73 (d、2H)、3.05 - 3.14 (m、2H)、3.32 - 3.39 (dd、1H)、3.43 - 3.49 (dd、1H)、3.90 - 4.00 (d、2H)、4.21 - 4.52 (br m、2H)、4.93 - 4.98 (q、1H)、6.59 (br、1H)、7.02 - 7.10 (m、1H)、7.15 (d、1H)、7.43 - 7.51 (m、1H)、8.08 (br、1H)、8.27 - 8.34 (d、1H)、8.7 (s、1H)。LCMS (+ESI) m/z 492.16 [M+H]⁺。

20

30

【0476】

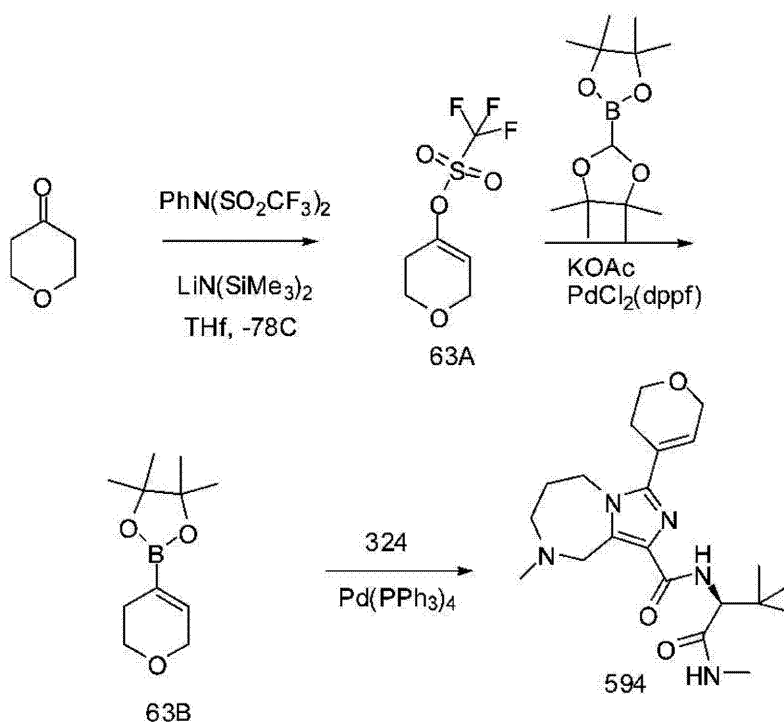
2, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸を 2, 4 - ジフルオロ - 5 - クロロフェニルボロン酸ピナコールエステルで置き換えたことを除いて、化合物 592 について上に記載したのと同様にして化合物 593 を合成した。

40

【0477】

実施例 63 : (S) - 3 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - (3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 594) の調製

【化 7 7】



10

20

【0478】

工程 1 : 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 63A) の調製。ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オン (0.3 g、3.30 mmol) を THF に溶解し、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メタンスルホンアミド (1.18 g、3.30 mmol) を加えた。得られた混合物を -78°C まで冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M THF 溶液、3.30 mL) を滴下し、この反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を 15 時間にわたって -5°C まで加温した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出する順相 (regular phase) クロマトグラフィによって残渣を精製した。得られた粗製油状物 63A (200 mg) を、精製せずに次の工程で使用した。

30

【0479】

工程 2 : 2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (中間体 63B) の調製。中間体 63A (0.20 g、0.86 mmol) をジオキサソランに溶解し、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) (0.32 g、1.29 mmol) を加え、次いで KOAc (0.25 g、1.29 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素を用いて脱気し、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.050 g、0.069 mmol) を加えた。得られた混合物を 80°C で一晩加熱した。この混合物を濃縮し、この油状残渣を酢酸エチルで抽出した。この有機抽出液を濃縮し、10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出する順相 (regular phase) クロマトグラフィによって残渣を精製し、標記の化合物 63B を透明油状物として得て、これを、精製せずに次の工程で使用した。

40

【0480】

工程 3 : (S) - 3 - プロモ - N - (3, 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 594) の調製。化合物 324 (50 mg、0.125 mmol) を 2 mL のジオキサソランに溶解し、2 -

50

(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン63B(52mg、0.25mmol)を加え、次いで K_2CO_3 (34mg、0.25mmol)および水(0.40mL)を加えた。得られた懸濁液を窒素を用いて脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ (11mg、0.009mmol)を加えた。この反応混合物を、マイクロ波反応器中で160で20分間加熱した。この混合物をセライトに通して濾過し、濃縮した。0.1%ギ酸を伴う5-95%アセトニトリル/水の勾配を使用する分取LCMSによって残渣を精製し、11mg(19%)の化合物594を得た。LCMS(+ESI) m/z 404.2[M+H]⁺。

【0481】

実施例64：N-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物595)の調製

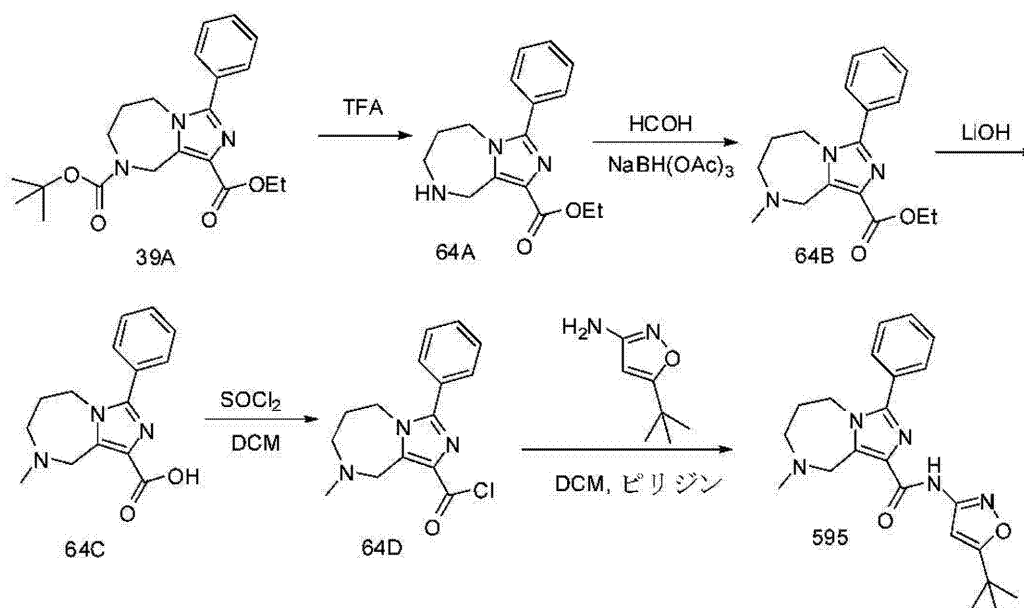
【0482】

工程1：エチル 3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシレート(64A)の調製。中間体39A(1.22g、3.17mmol)をDCM(10mL)に溶解し、TFA(5mL)を加えた。得られた混合物を2時間撹拌した。この混合物を濃縮し、トルエンを加え、この混合物を再度濃縮し、真空下で乾燥し、1.28gの中間体64Aを得て、これを、精製せずに次の工程で使用した。LCMS(+ESI) m/z 286.1[M+H]⁺。

【0483】

工程2：エチル 8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシレート(64B)の調製。20mLのTHF中の中間体64A(0.91g、3.17mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(37%水溶液、2.36mL)を加え、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.34g、6.34mmol)および酢酸(0.27mL、4.76mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで $NaHCO_3$ 飽和溶液でクエンチし、10分間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、10% iPrOH/DCMで抽出した。

【化78】



【0484】

合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、中間体64B(0.87g、92%)を得た。LCMS(+ESI) m/z 300.1[M

+ H] ⁺。

【0485】

工程3：8 - メチル - 3 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ
[1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボン酸 (6 4 C) の調製。20 mL のメ
タノール中の中間体 6 4 B (0 . 8 7 g 、 2 . 9 1 m m o l) の溶液に、5 mL の水中の
水酸化リチウム (0 . 1 3 9 g 、 5 . 8 1 m m o l) を加えた。この反応混合物を 5 0
で 2 時間攪拌し、濾過し、濃縮し、1 N H C l で中和した。得られた溶液を凍結乾燥し
、中間体 6 4 C (0 . 5 7 g 、 7 2 %) を白色固体として得た。L C M S (+ E S I)
m / z 2 7 2 . 1 [M + H] ⁺。

【0486】

工程4：8 - メチル - 3 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ
[1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボニルクロリド (6 4 D) の調製。3 m
L の D C M 中の中間体 6 4 C (0 . 1 2 g 、 0 . 4 4 m m o l) の溶液に塩化チオニル (
0 . 1 6 m L 、 2 . 2 1 m m o l) を加え、次いで触媒量の D M F を加えた。得られた混
合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌し、濃縮し、残留する塩化チオニルをトルエンと共沸させた
。得られた物質 6 4 D を真空下で乾燥し、精製せずに次の工程で使用した。

【0487】

工程5：化合物 5 9 5 の調製。中間体 6 4 D (0 . 1 2 7 g 、 0 . 4 4 m m o l) を 3
m L の D C M に溶解し、0 まで冷却した。得られた混合物に 5 - t e r t - ブチルイソ
オキサゾール - 3 - アミン (0 . 0 9 3 g 、 0 . 6 6 m m o l) を加え、次いでピリジン
(0 . 2 1 4 m L 、 2 . 6 4 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、
濃縮し、真空下で乾燥し、5 - 9 5 % アセトニトリル / 0 . 1 % ギ酸を含む水の勾配
で溶出する分取 L C M S によって精製し、6 0 m g (3 0 %) の化合物 5 9 5 を得た。L
C M S (+ E S I) m / z 3 9 4 . 1 [M + H] ⁺。

【0488】

工程5の 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - アミンの代わりに 4 - t e r t
- ブチルチアゾール - 2 - アミンを使用したことを除いて、化合物 5 9 5 と同様にして化
合物 5 9 6 を合成した。

【0489】

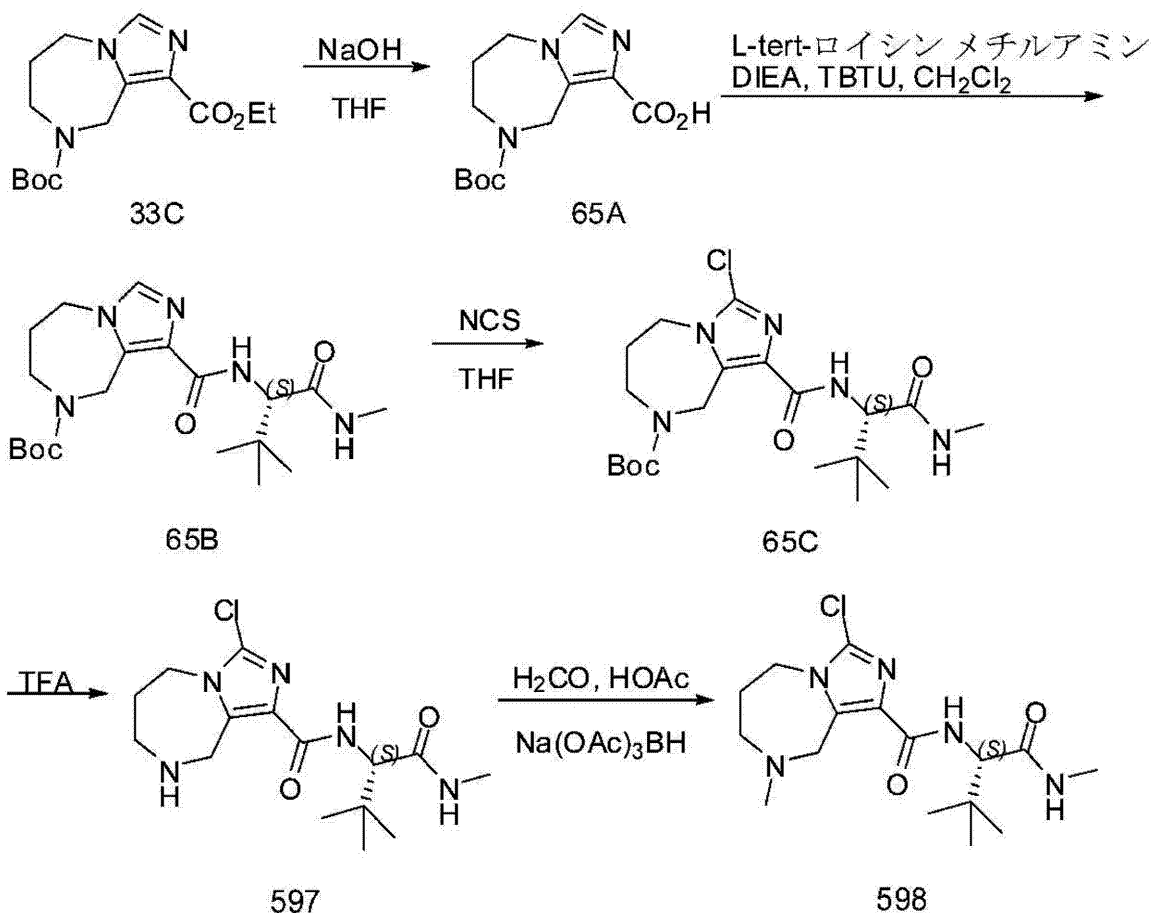
実施例 6 5 : (S) - 3 - クロロ - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) -
1 - オキソブタン - 2 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 ,
5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 9 7) および (S) -
3 - クロロ - N - (3 , 3 - ジメチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 -
イル) - 8 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [
1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 5 9 8) の調製

10

20

30

【化 7 9】



10

20

【0490】

工程1：8-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボン酸(中間体65A)の調製。中間体33C(1.0g、3.01mmol)をTHF(6mL)に溶解し、水酸化ナトリウムの10M水溶液(3.0mL、30.0mmol)で処理した。均一溶液が得られるまでメタノールを加え、この溶液を2時間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、残渣を5N塩酸水溶液を用いてpH3にし、得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄した。この物質を40の真空オープン中で18時間乾燥し、中間体65Aを白色固体(331mg、39%収率)として得た。¹H-NMR(400MHz、(CD₃)₂SO)：1.27(s、9H)、1.73(m、2H)、3.60(m、2H)、4.22(t、2H)、4.89(m、2H)、7.61(s、1H)、12.19(ブロードなs、1H)。LCMS(+ESI) m/z 282.1[M+H]⁺。

30

【0491】

工程2：(S)-tert-ブチル1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(中間体65B)の調製。中間体65A(290mg、1.03mmol)および(S)-2-アミノ-N,3,3-トリメチルブタンアミド(149mg、1.03mmol)をジクロロメタン(4mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.36mL、2.06mmol)に溶解した。TBTU(497mg、1.55mmol)を加え、この混合物を1時間撹拌した。この反応混合物をさらなるジクロロメタンで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。この有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィによる精製のためにシリカゲル上に吸収させた。このカラムを、10分間にわたるジクロロメタン中の0-5%メタノールの勾配を用いて溶出した。清浄な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、40の真空オープン中で2時間乾燥し、65Bを白色固体(

40

50

384 mg、92%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz、(CD₃)₂SO) : 0.91 (s、9H)、1.23 (s、9H)、1.74 (m、2H)、2.56 (d、3H)、3.58 (m、2H)、4.21 (m、2H)、4.27 (d、1H)、4.92 (m、2H)、7.60 (m、1H)、7.61 (s、1H)、8.08 (d、1H)。LCMS (+ESI) m/z 408.2 [M+H]⁺。

【0492】

工程3: (S)-tert-ブチル 3-クロロ-1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(中間体65C)の調製。中間体65B(200 mg、0.49 mmol)を無水THF(3 mL)に溶解した。固体のN-クロロスクシンイミド(NCS)を加え(79 mg、0.59 mmol)、得られた溶液を18時間撹拌した。この反応フラスコにさらなるNCS(40 mg、0.30 mmol)を入れ、この溶液をもう7時間撹拌した。この溶液を過剰の酢酸エチルで希釈した。この酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィによる精製のためにシリカゲル上に吸収させた。このカラムを酢酸エチルで溶出し、清浄な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、65Cを黄色油状物(91 mg、42%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 1.04 (s、9H)、1.34 (s、9H)、1.91 (m、2H)、2.75 (d、3H)、3.68 (m、2H)、4.14 (m、2H)、4.23 (d、1H)、4.94 (m、2H)、5.95 (m、1H)、7.58 (d、1H)。LCMS (+ESI) m/z 442.2 [M+H]⁺。

【0493】

工程4: (S)-3-クロロ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物597)の調製。ジクロロメタン(2 mL)中の中間体65C(91 mg、0.21 mmol)にトリフルオロ酢酸(0.64 mL、8.24 mmol)を加えた。1.5時間撹拌した後、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を用いてpH 8にした。この水溶液を3:1 クロロホルム/イソプロパノール溶液で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で橙色固体597まで濃縮した(62 mg、89%収率)。¹H-NMR (400 MHz、(CD₃)₂SO) : 0.90 (s、9H)、1.71 (m、2H)、2.58 (d、3H)、3.00 (t、2H)、4.16 (t、2H)、4.26 (m、2H)、4.13 (d、1H)、7.46 (d、1H)、8.11 (q、1H)。LCMS (+ESI) m/z 342.1 [M+H]⁺。

【0494】

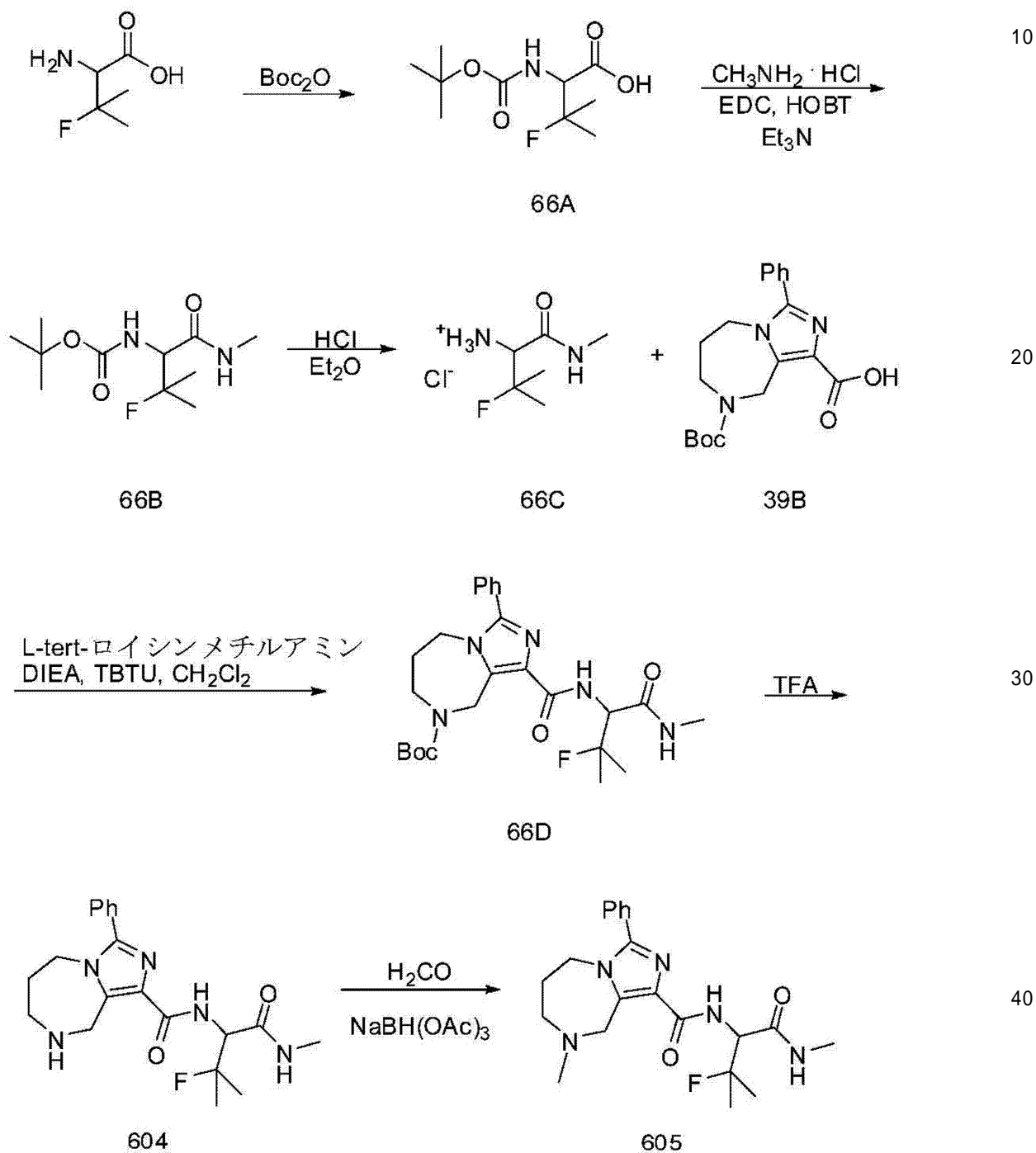
工程5: (S)-3-クロロ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物598)の調製。テトラヒドロフラン(2 mL)中の化合物597(53 mg、0.16 mmol)の溶液に、酢酸(8.9 μL、0.16 mmol)およびホルムアルデヒドの37重量%水溶液(116 μL、1.6 mmol)を加えた。5分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを固体として加えた(66 mg、0.31 mmol)。この混合物をさらに1時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で黄色固体まで濃縮した。この固体をメタノールに溶解し、イオン交換カラム(フェノメネックス(登録商標)、SCX)に付した。このカラムをメタノールで洗浄し、標記の化合物をメタノール中の2N アンモニア溶液を用いて収集した。このメタノール溶液を濃縮した後、淡黄色固体の化合物598を得た(43 mg、78%収率)。¹H-NMR (400 MHz、(CD₃)₂SO) : 0.90 (s、9H)、1.74 (m、2H)、2.16 (s、3H)、2.58 (d、3H)、2.89 (t、2H)、4.13 (m、2H)、4.20 (m

、2 H)、4.26 (d、1 H)、7.46 (d、1 H)、8.11 (q、1 H)。LCMS (+ESI) m/z 356.1 [M+H]⁺。

【0495】

実施例66：N-(3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド(化合物604)および2-アミノ-3-フルオロ-N,3-ジメチルブタンアミド塩酸塩(化合物605)の調製

【化80】



【0496】

工程1：2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロ-3-メチルブタン酸(66A)の調製。2-アミノ-3-フルオロ-3-メチルブタン酸(211 mg、1.56 mmol)をメタノール(5 mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.48 mL、3.44 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.44 mL、

10

20

30

40

50

1.87 mmol) で処理した。この反応混合物を18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、この水溶液を1N 塩酸水溶液を用いてpH 2-3にし、3:1 クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。この有機層を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で無色の油状物濃縮した。この油状物を40 の真空オープン中で一晚乾燥し、白色固体66A (290 mg、79%) へと結晶化させた。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.34 (d、3H)、1.38 (s、9H)、1.40 (d、3H)、4.14 (dd、1H)、7.09 (d、1H)、12.80 (ブロードなs、1H)。

【0497】

工程2: tert-ブチル 3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(66B)の調製。中間体66A (290 mg、1.23 mmol) およびメチルアミン塩酸塩(100 mg、1.48 mmol)をジクロロメタン(5 mL) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.65 mL、3.70 mmol)に溶解した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(283 mg、1.85 mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(354 mg、1.85 mmol)を加え、この溶液を18時間攪拌した。この混合物をさらなるジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄した。この有機層を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、中間体66Bをオフホワイトの固体として定量的収率で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.27 (d、3H)、1.32 (d、3H)、1.37 (s、9H)、2.59 (d、3H)、4.14 (dd、1H)、6.72 (d、1H)、7.93 (q、1H)。

10

20

【0498】

工程3: 2-アミノ-3-フルオロ-N,3-ジメチルブタンアミド塩酸塩(66C)の調製。中間体66B (306 mg、1.23 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、ジエチルエーテル中の2M 塩酸溶液(6.18 mL、12.4 mmol)で処理した。得られた混合物を2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この油状残渣を40 の真空オープン中で一晚乾燥し、中間体66Cをオフホワイトの固体として定量的収率で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.38 (d、3H)、1.43 (d、3H)、2.67 (d、3H)、3.97 (d、1H)、8.51 (ブロードなs、3H)、8.76 (q、1H)。

30

40

【0499】

工程4: tert-ブチル 1-(3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート(66D)の調製。中間体66C (88 mg、0.43 mmol) および39B (154 mg、0.43 mmol)をジクロロメタン(4 mL) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.86 mmol)に溶解した。この溶液にTBTU (208 mg、0.65 mmol)を加え、得られた混合物を常温で1時間攪拌した。この反応混合物をさらなるジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィによる精製のためにシリカゲル上に吸収させた。このカラムをジクロロメタン中の0-5% メタノールで溶出した。清浄な画分を収集し、減圧下で濃縮し、40 の真空オープン中で一晚乾燥し、66Dを黄色固体(180 mg、86%)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.25 (d、3H)、1.27 (s、9H)、1.38 (d、3H)、1.85 (m、2H)、2.61 (d、3H)、3.63 (dm、2H)、4.17 (m、2H)、4.65 (dd、1H)、5.02 (m、2H)、7.53 (m、5H)、7.78 (d、1H)、8.24 (m、1H)。LCMS (+ESI) m/z 488.1 [M+H]⁺。

【0500】

工程5: N-(3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン

50

- 2 - イル) - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 604) の調製。ジクロロメタン (2 mL) 中の 66D (178 mg、0.37 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (1.12 mL、14.60 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を用いて pH 8 にした。この水溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、化合物 604 を白色固体 (117 mg、83%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.31 (d、3H)、1.37 (d、3H)、1.71 (m、2H)、2.61 (d、3H)、3.00 (m、2H)、4.13 (m、2H)、4.28 (m、2H)、4.64 (dd、1H)、7.52 (m、5H)、7.81 (d、1H)、8.24 (q、1H)。LCMS (+ESI) m/z 388.1 [M+H]⁺。

10

【0501】

工程 6 : N - (3 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 8 - メチル - 3 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 1 - カルボキシアミド (化合物 605) の調製。テトラヒドロフラン (2 mL) 中の化合物 604 (80 mg、0.21 mmol) の溶液に酢酸 (12 μL 、0.21 mmol) およびホルムアルデヒドの 37 重量%水溶液 (154 μL 、2.1 mmol) を加えた。5分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (88 mg、0.41 mmol) を固体として加えた。この混合物をさらに 1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた固体をメタノールに溶解し、イオン交換カラム (フェノメネックス (登録商標)、SCX) に付した。このカラムをメタノールで洗浄し、メタノール中の 2N アンモニア溶液を用いて標記の化合物を収集した。このメタノール溶液を濃縮した後、化合物 605 を白色固体 (76 mg、92%) として収集した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 1.31 (d、3H)、1.36 (d、3H)、1.77 (m、2H)、2.25 (s、3H)、2.61 (d、3H)、2.91 (m、2H)、4.13 (m、2H)、4.27 (m、2H)、4.64 (dd、1H)、7.53 (m、5H)、7.83 (d、1H)、8.24 (q、1H)。LCMS (+ESI) m/z 402.1 [M+H]⁺。

20

30

【0502】

66Aの代わりに (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸を用いて、604 および 605 について上に記載したのと同様にして化合物 606 および 607 を調製した。

【0503】

下記の表 I は、化合物 1 - 607 の構造を示す。

【0504】

【表 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
1		(S)-tert-ブチル 1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	470.5	1
2		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	370.3	2
3		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	438.2	2
4		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	388.2	2
5		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	438.3	2
6		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	388.2	2
7		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	402.2	2
8		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-m-トリル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	384.3	2

10

20

30

40

【 0 5 0 5 】

【表 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
9		(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	404.2	2
10		(S)-3-(2-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	404.2	2
11		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(チオフェン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	376.2	2
12		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(フラン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	360.2	2
13		(S)-3-ベンジル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	384.2	2
14		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	371.2	2
15		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(フラン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	360.3	2
16		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(チオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	376.2	2

10

20

30

40

【 0 5 0 6 】

【表 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
17		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	374.3	2
18		(S)-3-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	404.2	2
19		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	372.1	2
20		(S)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	427.1	2
21		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	390.1	2
22		(S)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	343.3	2
23		(R)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	343.3	2
24		N-ネオペンチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	313.2	2
25		モルホリノ(3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)メタノン	313.2	2

10

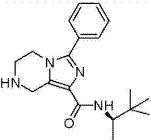
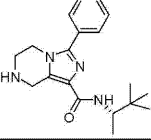
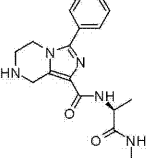
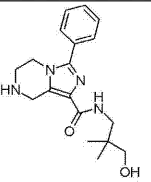
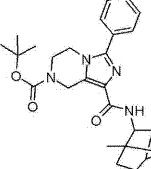
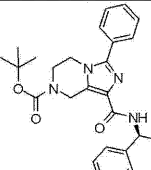
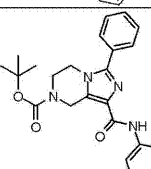
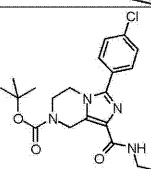
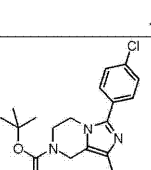
20

30

40

【 0 5 0 7 】

【表 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
26		(R)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	327.3	2
27		(S)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	327.3	2
28		(S)-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	328.2	2
29		N-(3-(ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	329.2	2
30		tert-ブチル 3-フェニル-1-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-7(8H)-カルボキシレート	479.5	3
31		(S)-tert-ブチル 3-フェニル-1-(1-フェニルエチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-7(8H)-カルボキシレート	447.4	3
32		tert-ブチル 3-フェニル-1-(フェニルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-7(8H)-カルボキシレート	419.3	3
33		tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-1-(イソペンチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-7(8H)-カルボキシレート	447.4	3
34		(S)-tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-7(8H)-カルボキシレート	477.4	3

10

20

30

40

【表5】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
35		tert-ブチル 3-フェニル-1-(ピペリジン-1-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	426.4	3
36		tert-ブチル 1-(シクロヘキシルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	425.4	3
37		(R)-tert-ブチル 1-(1-シクロヘキシルエチルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	453.4	3
38		tert-ブチル 3-フェニル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	441.3	3
39		3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	379.4	4
40		(S)-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	347.3	4
41		N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	319.3	4
42		3-(4-クロロフェニル)-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	347.3	4

10

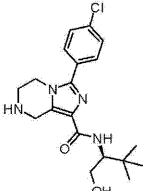
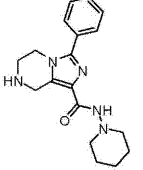
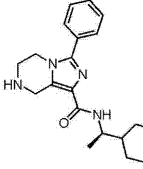
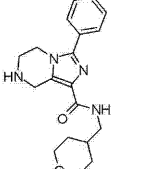
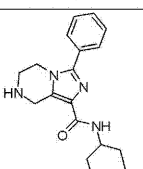
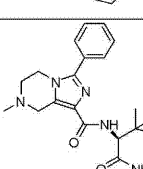
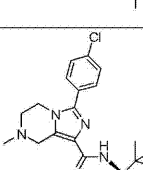
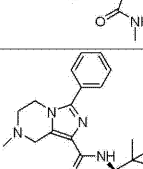
20

30

40

【0509】

【表6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
43		(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	377.3	4
44		3-フェニル-N-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	326.3	4
45		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	353.3	4
46		3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	341.3	4
47		N-シクロヘキシル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	325.3	4
48		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	384.2	5
49		(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	418.3	5
50		(R)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	341.3	5

10

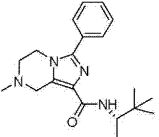
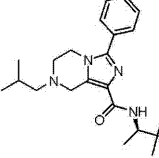
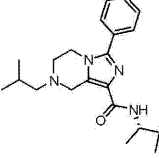
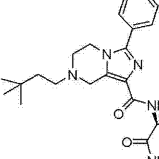
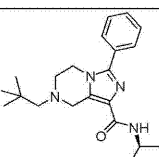
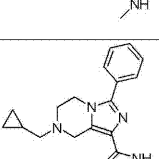
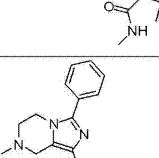
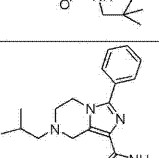
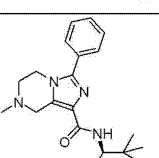
20

30

40

【0510】

【表 7】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
51		(S)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	341.3	5
52		(R)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	383.3	5
53		(S)-N-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	383.3	5
54		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(3,3-ジメチルブチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	454.0	5
55		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-ネオペンチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	440.5	5
56		(S)-7-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	424.3	5
57		7-メチル-N-ネオペンチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	327.3	5
58		7-イソブチル-N-ネオペンチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	369.4	5
59		(S)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	357.3	5

10

20

30

40

【 0 5 1 1 】

【表 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
60		(S)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	399.3	5
61		(S)-7-ベンジル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	460.3	5
62		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピリミジン-5-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	462.3	5
63		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピリジン-3-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	461.3	5
64		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(フラン-2-イルメチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	450.2	5
65		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	463.3	5
66		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	464.3	5
67		(R)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	357.2	5

10

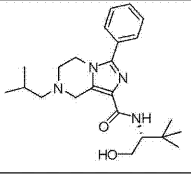
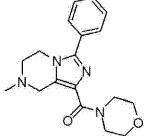
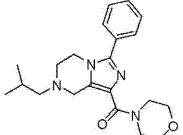
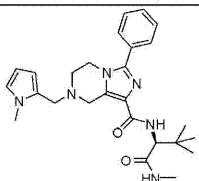
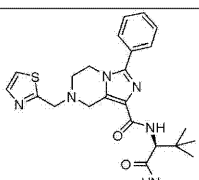
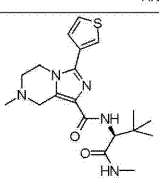
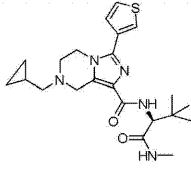
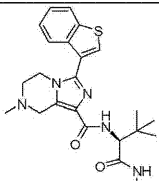
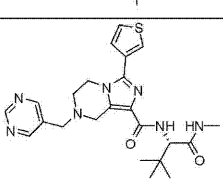
20

30

40

【 0 5 1 2 】

【表 9】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
68		(R)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-イソプロチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	399.2	5
69		(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(モルホリノ)メタノン	327.2	5
70		(7-イソプロチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(モルホリノ)メタノン	369.2	5
71		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	463.3	5
72		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(チアゾール-2-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	467.2	5
73		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(チオフエン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	391.1	5
74		(S)-7-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(チオフエン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	431.1	5
75		(S)-3-(ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	440.0	5
76		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-(チオフエン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	468.0	5

10

20

30

40

【 0 5 1 3 】

【表 10】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
77		(S)-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピリミジン-5-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	419.0	5
78		(S)-7-メチル-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	341.0	5
79		(S)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	398.3	5
80		(S)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	440.3	5
81		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	404.9	5
82		N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	343.9	5
83		7-(シクロプロピルメチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	382.2	5
84		(S)-7-(シクロプロピルメチル)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	396.2	5

10

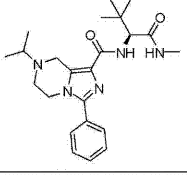
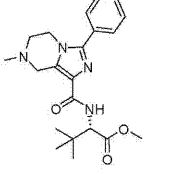
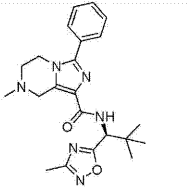
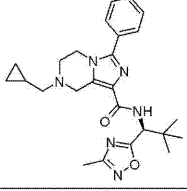
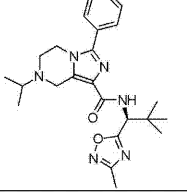
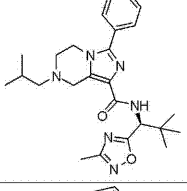
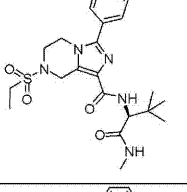
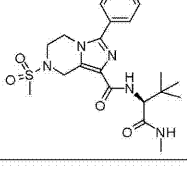
20

30

40

【 0 5 1 4 】

【表 1 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
85		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-イソプロピル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	412.0	5
86		(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド)ブタノエート	385.1	5
87		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	409.0	5
88		(S)-7-(シクロプロピルメチル)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	449.0	5
89		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-7-イソプロピル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	437.0	5
90		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	451.0	5
91		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	462.3	6
92		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(メチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	448.3	6

10

20

30

40

【 0 5 1 5 】

【表 1 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
93		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	528.4	6
94		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(イソプロピルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	476.4	6
95		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(イソブチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	490.3	6
96		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(フェニルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	510.2	6
97		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(2-ニトロフェニルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	555.2	6
98		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(2-フルオロフェニルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	528.3	6
99		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(3-フルオロフェニルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	528.3	6
100		(S)-7-(シクロプロピルスルホニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	474.2	6

10

20

30

40

【 0 5 1 6 】

【表 1 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
101		(S)-7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	501.3	6
102		(S)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(フェニルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	483.3	6
103		7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-ネオペンチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	471.3	6
104		N-ネオペンチル-3-フェニル-7-(フェニルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	453.3	6
105		(7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(モルホリノ)メタノン	471.1	6
106		(S)-7-(4-クロロフェニルスルホニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	546.0	6
107		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	579.0	6
108		(S)-7-(4-シアノフェニルスルホニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	536.1	6
109		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(チオフェン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	535.1	6

10

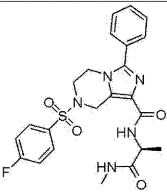
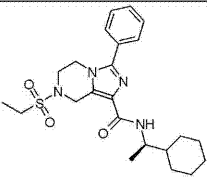
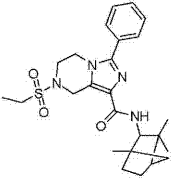
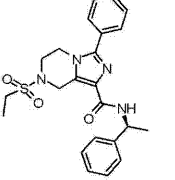
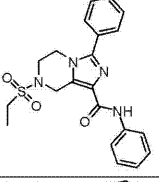
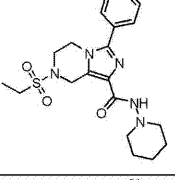
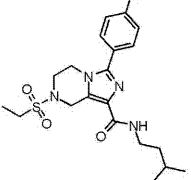
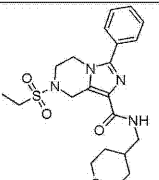
20

30

40

【 0 5 1 7 】

【表 1 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
110		(S)-7-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	486.2	6
111		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	445.2	7
112		7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	471.3	7
113		(S)-7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	439.3	7
114		7-(エチルスルホニル)-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	411.3	7
115		7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-N-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	418.3	7
116		3-(4-クロロフェニル)-7-(エチルスルホニル)-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	439.2	7
117		7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	433.1	7

10

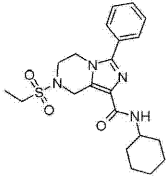
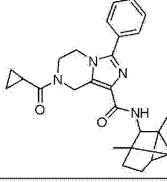
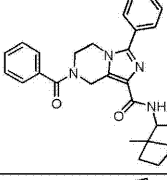
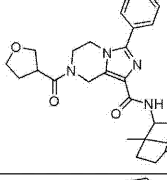
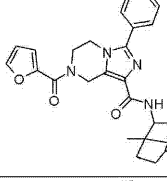
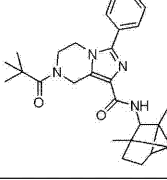
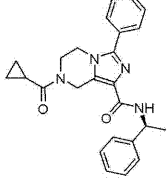
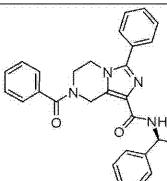
20

30

40

【 0 5 1 8 】

【表 15】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
118		N-シクロヘキシル-7-(エチルスルホニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	417.3	7
119		7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	447.4	8
120		7-ベンゾイル-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	483.4	8
121		3-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	477.3	8
122		7-(フラン-2-カルボニル)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	473.4	8
123		3-フェニル-7-ピペロイル-N-(1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	463.4	8
124		(S)-7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	415.3	8
125		(S)-7-ベンゾイル-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	451.3	8

10

20

30

40

【0519】

【表 16】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
126		(S)-7-(シクロプロパンカルボニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	438.4	8
127		(S)-7-ベンゾイル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	474.4	8
128		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(フラン-2-カルボニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	464.4	8
129		7-(シクロプロパンカルボニル)-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	387.3	8
130		7-ベンゾイル-3-(4-クロロフェニル)-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	451.3	8
131		3-(4-クロロフェニル)-7-(シクロプロパンカルボニル)-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	415.3	8
132		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	421.3	8
133		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-3-フェニル-7-ピパロイル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	437.2	8

10

20

30

40

【 0 5 2 0 】

【表 17】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
134		7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	409.1	8
135		3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-7-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	439.3	8
136		N-シクロヘキシル-7-(シクロプロパンカルボニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	393.2	8
137		N-シクロヘキシル-3-フェニル-7-ピバロイル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	409.2	8
138		N-シクロヘキシル-7-(フラン-3-カルボニル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	419.1	8
139		N-((R)-1-シクロヘキシルエチル)-3-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	451.4	8
140		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	397.2	9
141		N-シクロヘキシル-3-フェニル-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	409.2	9

10

20

30

40

【 0 5 2 1 】

【表 18】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
142		7-イソブチル-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	435.4	9
143		7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	423.4	9
144		7-エチル-3-フェニル-N-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	407.4	9
145		(S)-7-イソブチル-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	403.4	9
146		(S)-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	391.3	9
147		(S)-7-エチル-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	375.3	9
148		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	426.4	9
149		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-エチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	398.4	9

10

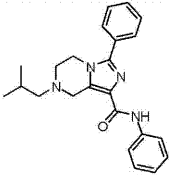
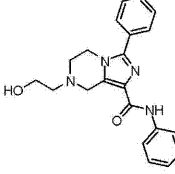
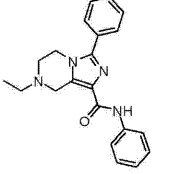
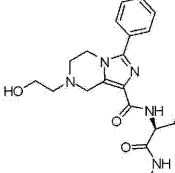
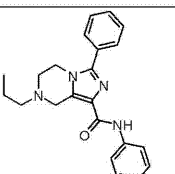
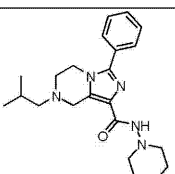
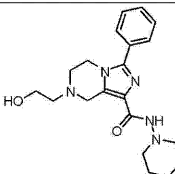
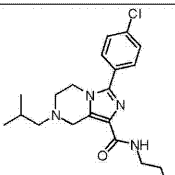
20

30

40

【 0 5 2 2 】

【表 19】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
150		7-イソブチル-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	375.3	9
151		7-(2-ヒドロキシエチル)-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	363.3	9
152		7-エチル-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	347.3	9
153		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	414.2	9
154		N,3-ジフェニル-7-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	361.3	9
155		7-イソブチル-3-フェニル-N-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	382.3	9
156		7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-N-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	370.3	9
157		3-(4-クロロフェニル)-7-イソブチル-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	403.3	9

10

20

30

40

【 0 5 2 3 】

【表 20】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
158		3-(4-クロロフェニル)-7-エチル-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	375.3	9
159		3-(4-クロロフェニル)-7-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	391.2	9
160		(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-イソブチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	433.3	9
161		(S)-3-(4-クロロフェニル)-7-エチル-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	405.3	9
162		(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	421.3	9
163		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	409.2	9
164		(R)-N-(1-シクロヘキシルエチル)-7-エチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	381.2	9
165		N-シクロヘキシル-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	381.2	9

10

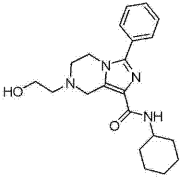
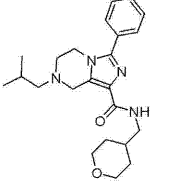
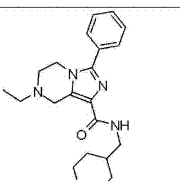
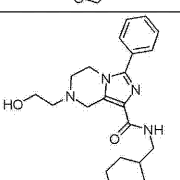
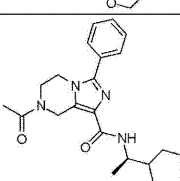
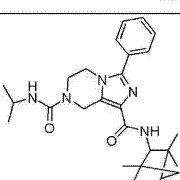
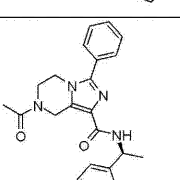
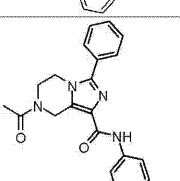
20

30

40

【 0 5 2 4 】

【表 2 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
166		N-シクロヘキシル-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	369.3	9
167		7-イソブチル-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	397.2	9
168		7-エチル-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	369.2	9
169		7-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	385.3	9
170		(R)-7-アセチル-N-(1-シクロヘキシルエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	395.2	10
171		N7-イソプロピル-3-フェニル-N1-(1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシアミド	464.4	10
172		(S)-7-アセチル-3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	389.3	10
173		7-アセチル-N,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	361.3	10

10

20

30

40

【 0 5 2 5 】

【表 2 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
174		(S)-7-アセチル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	412.3	10
175		7-アセチル-3-フェニル-N-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	368.3	10
176		7-アセチル-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	383.1	10
177		7-アセチル-N-シクロヘキシル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	367.2	10
178		メチル 3-フェニル-1-(1,3,3-トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	437.3	10
179		(S)-メチル 3-フェニル-1-(1-フェニルエチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	405.3	10
180		(S)-メチル 1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	428.4	10
181		メチル 3-フェニル-1-(フェニルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	377.1	10

10

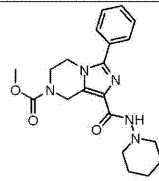
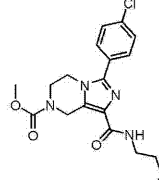
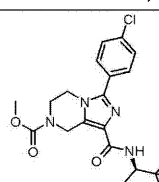
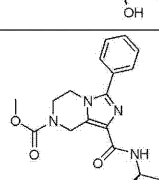
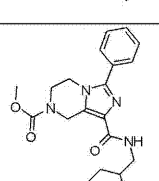
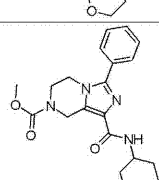
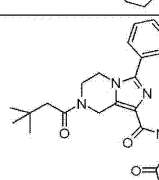
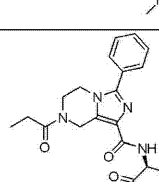
20

30

40

【 0 5 2 6 】

【表 2 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
182		メチル 3-フェニル-1-(ピペリジン-1-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	384.3	10
183		メチル 3-(4-クロロフェニル)-1-(イソペンチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	405.2	10
184		(S)-メチル 3-(4-クロロフェニル)-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	435.3	10
185		(R)-メチル 1-(1-シクロヘキシルエチルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	411.1	10
186		メチル 3-フェニル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルカルバモイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	399.1	10
187		メチル 1-(シクロヘキシルカルバモイル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	383.1	10
188		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-(3,3-ジメチルブタノイル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	468.0	10
189		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-プロピオニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	426.2	10

10

20

30

40

【 0 5 2 7 】

【表 2 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
190		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-ピバロイル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	454.3	10
191		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-イソブチリル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	440.3	10
192		(S)-N7-tert-ブチル-N1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシアミド	469.5	10
193		(S)-N1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-N7-プロピル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシアミド	455.4	10
194		(S)-N1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-N7,3-ジフェニル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,7(8H)-ジカルボキシアミド	489.2	10
195		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(プロピルカルバモチオイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	471.4	11
196		(S)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	384.3	12
197		(S)-7-シクロプロピル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	410.2	13

10

20

30

40

【 0 5 2 8 】

【表 25】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
198		(S)-7-シクロプロピル-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	435.0	13
199		(S)-8-シクロプロピル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	424.0	13
200		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	395.0	14
201		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	409.0	14
202		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-7-イソブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	451.0	14
203		(S)-3-ブromo-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	388.9	15
204		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(フェニルエチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	408.0	16
205		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(ピリジン-3-イルエチニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	409.0	15

10

20

30

40

【 0 5 2 9 】

【表 2 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
206		(S)-7-メチル-N-(3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	369.1	17
207		(S)-7-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	404.0	17
208		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-スルファモイルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	464.0	18
209		tert-ブチル 4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ピペラジン-1-カルボキシレート	492.0	18
210		(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)メタノン	482.0	18
211		(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	456.0	18
212		5-クロロ-1-(1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)ピペラジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	543.0	18

10

20

30

40

【 0 5 3 0 】

【表 27】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
213		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	470.0	18
214		8-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン	523.0	18
215		1-(1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	509.0	18
216		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	442.0	18
217		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(2-(メチルカルバモイル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	442.0	18
218		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-(メチルカルバモイル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	442.0	18

10

20

30

【 0 5 3 1 】

40

【表 2 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
219		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	534.0	18
220		8-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	446.0	18
221		8-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)-2-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	460.0	18
222		1-(1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)インドリン-2-オン	508.0	18
223		(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(4-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン	472.0	18
224		メチル 3-((3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)メチル)ベンゾエート	457.0	18
225		1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)-4-モルホリノピペリジン-4-カルボキシアミド	505.0	18

10

20

30

40

【 0 5 3 2 】

【表 29】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
226		(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)(4-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-1-イル)メタノン	490.0	18
227		1-(1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2(3H)-オン	535.0	18
228		3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	455.0	18
229		N-(3-ヒドロキシプロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	315.0	18
230		N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	329.0	18
231		N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	315.0	18
232		N-(1-ヒドロキシブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	329.0	18
233		N-(1-ヒドロキシペンタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	343.0	18
234		N-((1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	343.2	18

10

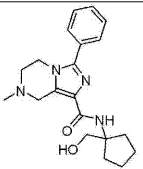
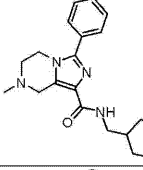
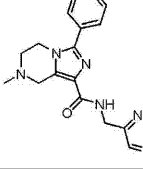
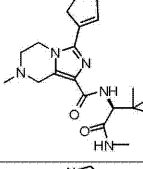
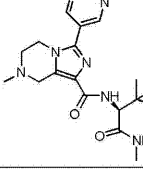
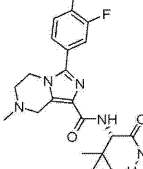
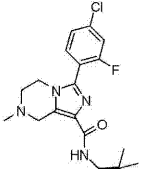
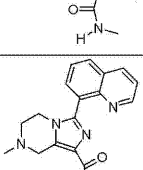
20

30

40

【 0 5 3 3 】

【表 3 0】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
235		N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	355.3	18
236		7-メチル-3-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	355.3	18
237		7-メチル-N-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	363.3	18
238		(S)-3-シクロペンテニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	374.2	19
239		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-7-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	386.1	19
240		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	416.0	19
241		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	435.9	19
242		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-7-メチル-3-(キノリン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	435.0	19

10

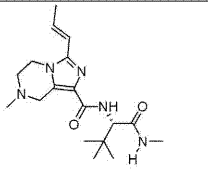
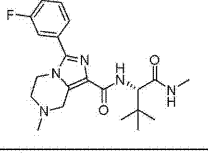
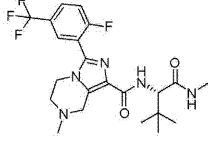
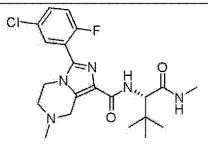
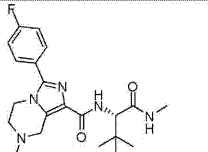
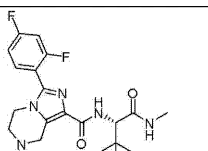
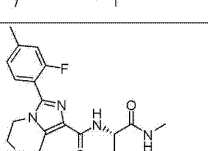
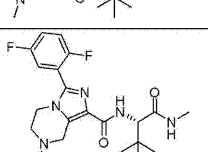
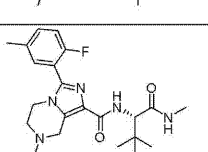
20

30

40

【 0 5 3 4 】

【表 3 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
243		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(プロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	348.0	19
244		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	402.0	19
245		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	470.0	19
246		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	436.0	19
247		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	402.0	19
248		(S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	420.0	19
249		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	416.0	19
250		(S)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	420.0	19
251		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	416.0	19

10

20

30

40

【 0 5 3 5 】

【表 3 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
252		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	385.2	19
253		(S)-3-(2-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	418.0	19
254		(S)-3-(4-シアノフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	409.0	19
255		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	452.1	19
256		(S)-3-シクロヘキセニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	388.2	19
257		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(2-メチルプロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	362.2	19
258		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	402.4	19
259		(S)-3-(2-シアノフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	408.3	19
260		(S)-3-(3-シアノフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	409.4	19

10

20

30

40

【 0 5 3 6 】

【表 3 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
261		(S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	420.4	19
262		(S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	420.4	19
263		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	390.2	19
264		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-メトキシプロパ-1-エニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	378.2	19
265		(S)-3-(ビフェニル-4-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	460.2	19
266		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-ビニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	334.2	19
267		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(プロパ-1-エン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	348.2	19
268		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(ペンタ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	376.0	19

10

20

30

40

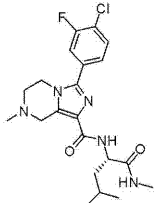
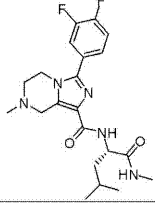
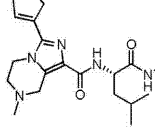
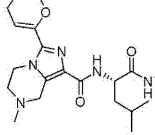
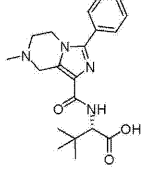
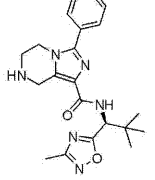
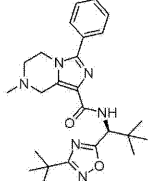
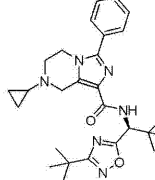
【 0 5 3 7 】

【表 3 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号	
269		(S)-3-シクロプロピル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	348.0	19	
270		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(4-メチルシクロヘキサ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	402.3	19	10
271		3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	444.3	19	
272		(S,E)-3-シクロヘプテニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	402.3	19	20
273		(S,E)-3-(2-シクロプロピルビニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	374.3	19	
274		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	389.3	19	30
275		(S)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	384.0	20	
276		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジジン-1-カルボキシアミド	436.0	20	40

【 0 5 3 8 】

【表 3 5】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
277		(S)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	436.0	20
278		(S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	420.0	20
279		(S)-3-シクロペンテニル-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	374.3	20
280		(S)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)-7-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	390.3	20
281		(S)-3,3-ジメチル-2-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド)ブタン酸	371.1	21
282		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	395.0	22
283		(S)-N-(1-(3-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	451.0	22
284		(S)-N-(1-(3-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロピル)-7-シクロプロピル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	477.0	22

10

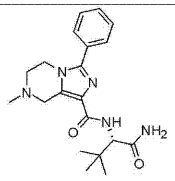
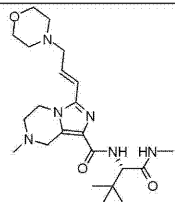
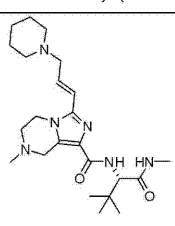
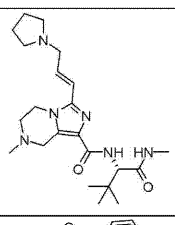
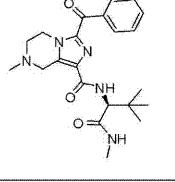
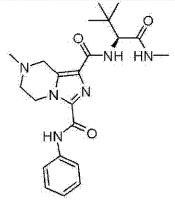
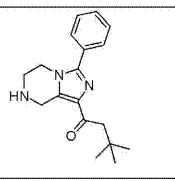
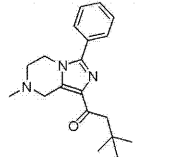
20

30

40

【 0 5 3 9 】

【表 3 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
285		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	370.2	23
286		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-モルホリノプロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	433.3	24
287		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	431.2	24
288		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパ-1-エニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	417.2	24
289		(S)-3-ベンゾイル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	412.1	25
290		(S)-N1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-N3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1,3-ジカルボキシアミド	427.2	25
291		3,3-ジメチル-1-(3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オン	298.1	26
292		3,3-ジメチル-1-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ブタン-1-オン	312.1	26

10

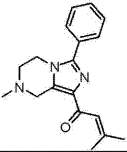
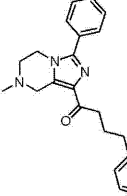
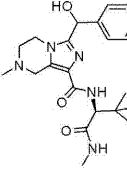
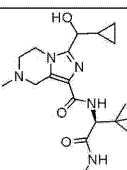
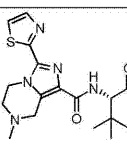
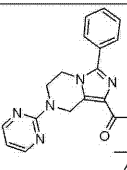
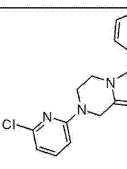
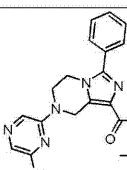
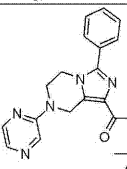
20

30

40

【 0 5 4 0 】

【表 37】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
293		3-メチル-1-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン	296.1	26
294		1-(7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-4-フェニルブタン-1-オン	360.1	26
295		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	414.2	27
296		3-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	378.2	27
297		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(チアゾール-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	391.0	28
298		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	448.2	29
299		(S)-7-(6-クロロピリジン-2-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	481.2	29
300		(S)-7-(6-クロロピラジン-2-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	482.2	29
301		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-7-(ピラジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	448.2	29

10

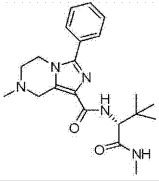
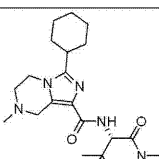
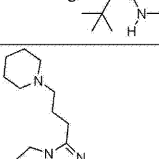
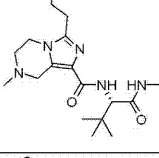
20

30

40

【0541】

【表 3 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
302		(R)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	384.0	30
303		(S)-3-シクロペンチル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	376.2	31
304		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	350.4	31
305		(S)-3-シクロヘキシル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	390.2	31
306		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-イソブチル-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	364.2	31
307		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	433.3	31
308		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	419.2	31
309		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-メチル-3-(3-モルホリノプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	435.2	31

10

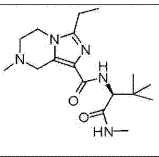
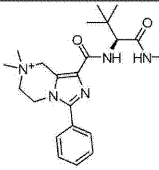
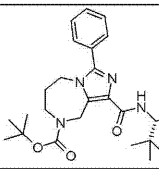
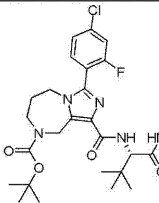
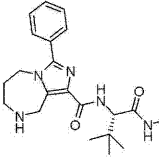
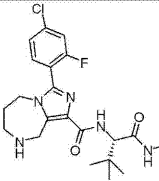
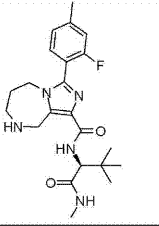
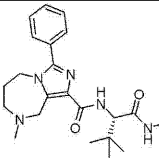
20

30

40

【 0 5 4 2 】

【表 3 9】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
310		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-エチル-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-カルボキシアミド	336.2	31
311		(S)-1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-7,7-ジメチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イウム	398.0	32
312		(S)-tert-ブチル 1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート	484.3	33
313		(S)-tert-ブチル 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート	537.0	33
314		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	384.1	34
315		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	437.0	34
316		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.2	34
317		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	398.0	35

10

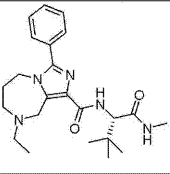
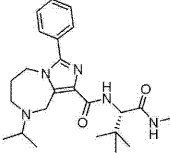
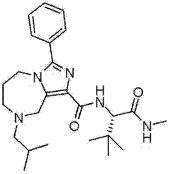
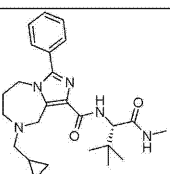
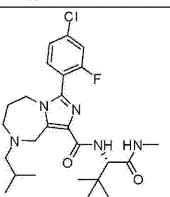
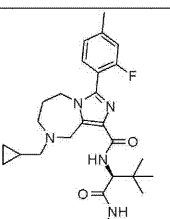
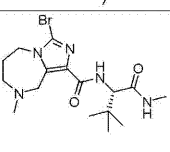
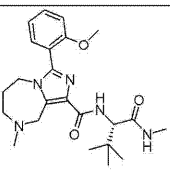
20

30

40

【 0 5 4 3 】

【表 4 0】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
318		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-エチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	412.0	35
319		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-イソプロピル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	426.0	35
320		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-イソブチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	440.3	35
321		(S)-8-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.3	35
322		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-イソブチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	494.0	35
323		(S)-8-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	470.2	35
324		(S)-3-ブロモ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.9	36
325		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	428.2	37

10

20

30

40

【 0 5 4 4 】

【表 4 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
326		(S)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシシ-6-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	456.1	37
327		(S)-3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	462.1	37
328		(S)-3-(3-シアノフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	423.1	37
329		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(チオフェン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.0	37
330		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	466.1	37
331		(S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.1	37
332		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-p-トリル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	412.2	37
333		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.1	37

10

20

30

40

【 0 5 4 5 】

【表 4 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
334		(S)-3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.1	37
335		(S)-3-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.1	37
336		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-スチリル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	424.2	37
337		(S)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.2	37
338		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.1	37
339		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.1	37
340		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	37
341		(S)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	442.1	37

10

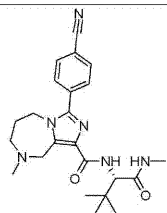
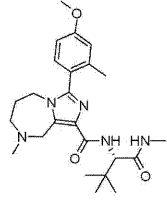
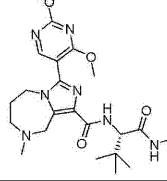
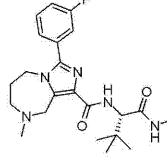
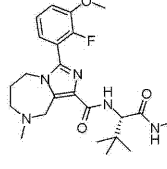
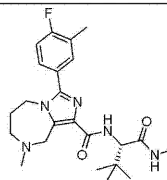
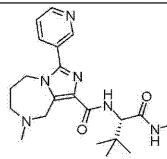
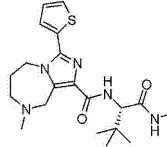
20

30

40

【 0 5 4 6 】

【表 4 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
342		(S)-3-(4-シアノフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	423.1	37
343		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	442.2	37
344		(S)-3-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	460.1	37
345		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.0	37
346		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.1	37
347		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.1	37
348		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	399.1	37
349		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.0	37

10

20

30

40

【 0 5 4 7 】

【表 4 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
350		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	442.0	37
351		(S)-3-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.0	37
352		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	418.0	37
353		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.0	37
354		(S)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	454.0	37
355		(S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	37
356		(S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.1	37
357		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	37

10

20

30

40

【 0 5 4 8 】

【表 4 5】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
358		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37
359		(S)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	37
360		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	37
361		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	37
362		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	37
363		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	484.0	37
364		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	484.0	37
365		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37

10

20

30

40

【 0 5 4 9 】

【表 4 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
366		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	37
367		(S)-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37
368		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	484.0	37
369		(S)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	37
370		(S)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	468.0	37
371		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	452.2	37
372		(S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	37
373		(S)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	37

10

20

30

40

【表 47】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
373		(S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	37
375		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	452.0	37
376		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(プロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	362.0	37
377		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(2-メチルプロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	376.0	37
378		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-モルホリノフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	483.0	37
379		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	476.0	37
380		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-3-(ナフタレン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	37
381		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.0	37

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

【表 4 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
382		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.0	37
383		(S)-3-(ビフェニル-3-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	474.0	37
384		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37
385		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	531.0	37
386		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	511.0	37
387		(S)-メチル 4-(1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)-3-フルオロベンゾエート	474.0	37
388		(S)-tert-ブチル 4-(1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバモイル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート	503.0	37

10

20

30

40

【 0 5 5 2 】

【表 4 9】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
389		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	529.0	37
390		(S)-3-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	37
391		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	455.0	37
392		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	524.0	37
393		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37
394		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	469.0	37
395		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	399.0	37

10

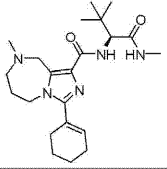
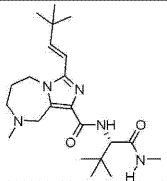
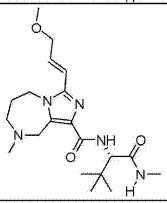
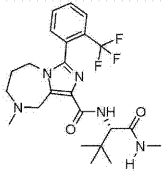
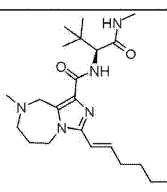
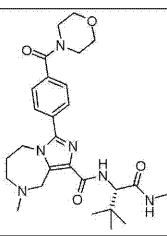
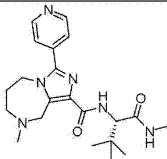
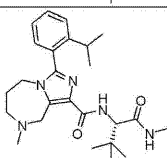
20

30

40

【 0 5 5 3 】

【表 5 0】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
396		(S)-3-シクロヘキセニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.0	37
397		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.3	37
398		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-(3-メトキシプロパ-1-エニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	392.2	37
399		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-8-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	466.2	37
400		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-(ヘキサ-1-エニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.3	37
401		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	511.0	37
402		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-8-メチル-3-(ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	399.0	37
403		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-8-メチル-3-(2-イソプロピルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	440.0	37

10

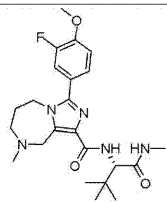
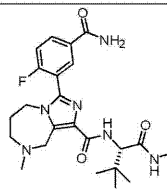
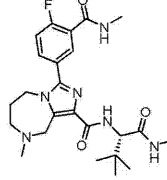
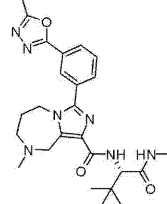
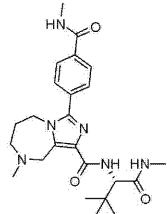
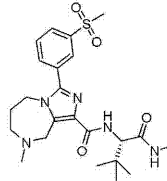
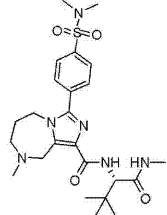
20

30

40

【 0 5 5 4 】

【表 5 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
404		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	446.0	37
405		(S)-3-(5-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	459.0	37
406		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	473.0	37
407		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	480.0	37
408		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(メチルカルバモイル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	455.0	37
409		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	476.0	37
410		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	505.0	37

10

20

30

40

【 0 5 5 5 】

【表 5 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
411		(S)-5-(1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸	460.0	37
412		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	469.0	37
413		(S)-3-(ビフェニル-2-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	474.0	37
414		(S)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	454.0	37
415		(S)-3-(4-アセチルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	440.0	37
416		(S)-3-(3-カルバモイル-5-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	459.0	37
417		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(ナフタレン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	37
418		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	496.0	37

10

20

30

40

【表 5 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
419		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-4-フェニル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	492.0	37
420		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	491.0	37
421		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	491.0	37
422		(S)-3-(3-カルバモイルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.0	37
423		(S)-3-(4-カルバモイルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.0	37
424		(S)-3-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	37
425		(S)-3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.0	37

10

20

30

40

【 0 5 5 7 】

【表 5 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
426		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-(ジメチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	487.0	37
427		(S)-3-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	459.0	37
428		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-(5-オキソピラゾリジン-3-イル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.0	37
429		(S)-3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	459.0	37
430		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-ビニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	348.2	37
431		(S)-3-(2-カルバモイルフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.2	37
432		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	388.2	37
433		(S)-3-(3-クロロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	432.1	37

10

20

30

40

【表 5 5】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
434		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(ペンタ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	390.2	37
435		(S)-3-シクロプロピル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	362.2	37
436		(S,E)-3-(2-シクロプロピルビニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	388.2	37
437		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.2	37
438		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	466.2	37
439		(S,E)-3-(2-シクロヘキシルビニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.2	37
440		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(フラン-3-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	388.1	37
441		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(プロパ-1-エン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	362.2	37
442		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	417.2	37

10

20

30

40

【表 5 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
443		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(5-メチルフラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.2	37
444		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(キノリン-8-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	449.2	37
445		(S,E)-3-(3-シクロペンチルプロパ-1-エニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.2	37
446		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(2-(チオフェン-3-イル)ビニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.1	37
447		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.2	37
448		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	460.0	37
449		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-メチルシクロヘキサ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.2	37
450		3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	358.4	37

【 0 5 6 0 】

10

20

30

40

【表 57】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
451		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	417.2	37
452		(S)-3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.3	37
453		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.1	37
454		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-メチルブタ-2-エン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	390.2	37
455		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1-フェニルビニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	424.2	37
456		(S)-3-シクロペンテニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	388.2	37
457		(S,E)-3-シクロヘプテニル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.3	37
458		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-フェニルプロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.2	37

10

20

30

40

【0561】

【表 5 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
459		(S)-3-ベンジル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	412.2	37
460		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	403.2	37
461		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(エチルスルホニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	476.3	38
462		(S)-8-ベンゾイル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	488.3	38
463		(S)-8-アセチル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	426.3	38
464		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	542.3	38
465		(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタノエート	385.1	39
466		(S)-メチル 2-(3-(2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタノエート	417.2	39

10

20

30

40

【 0 5 6 2 】

【表 5 9】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
467		(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタノエート	399.0	39
468		(S)-メチル 2-(8-イソプロピル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタノエート	427.2	40
469		(S)-メチル 2-(3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタノエート	431.2	40
470		(S)-メチル 2-(8-(シクロプロピルメチル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタノエート	471.2	40
471		(S)-3,3-ジメチル-2-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)ブタン酸	385.0	41
472		(S)-N-(1-(イソプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	426.0	42
473		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-オキソ-1-(プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	426.0	42
474		(S)-N-(1-(イソブチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	440.0	42
475		(S)-N-(1-(2-メトキシエチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	442.0	42

【 0 5 6 3 】

【表 60】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
476		(S)-N-(1-(2-フルオロエチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	42
477		(S)-N-(1-(シクロプロピルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	424.0	42
478		(S)-N-(1-(エチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	412.0	42
479		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-オキソ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.0	42
480		(S)-N-(1-(シクロブチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.0	42
481		(S)-1-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-8,8-ジメチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8-イウム	412.0	43
482		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(ピリミジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	514.2	44
483		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-8-(ピリミジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	462.2	44
484		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-ペンチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	392.2	45

10

20

30

40

【 0 5 6 4 】

【表 6 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号	
485		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	364.0	45	
486		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-イソブチル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	378.0	45	10
487		(S)-3-シクロヘキシル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.0	45	
488		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	406.3	45	20
489		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-メトキシプロピル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	394.2	45	
490		(S)-3-(2-シクロプロピルエチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	390.2	45	30
491		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-ヘキシル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	406.3	45	
492		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-エチル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	350.2	45	
493		(S)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	432.3	45	40

【 0 5 6 5 】

【表 6 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号	
494		(S)-3-(3-シクロペンチルプロピル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	432.3	45	
495		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(2-(チオフェン-3-イル)エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	432.2	45	10
496		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-イソプロピル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	364.3	45	
497		(S)-3-シクロペンチル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	390.2	45	20
498		(S)-3-シクロヘプチル-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	418.3	45	
499		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(4-メチルシクロヘキシル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	418.3	45	30
500		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-モルホリノプロピル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	449.2	45	
501		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	447.3	45	40

【 0 5 6 6 】

【表 6 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
502		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	433.3	45
503		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(ピペリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	405.3	45
504		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	406.3	45
505		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	418.1	45
506		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(1-フェニルエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	426.3	45
507		N-((S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-メチルブタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	392.3	45
508		(S)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシブチル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	394.2	45
509		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-モルホリノプロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	447.3	46

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

【表 6 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
510		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	445.2	46
511		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパ-1-エニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	431.2	46
512		(S,E)-3-(3-(ジエチルアミノ)プロパ-1-エニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	433.3	46
513		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-エニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	405.2	46
514		(S,E)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシブタ-1-エニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	392.2	47
515		(S)-2-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタン酸	471.2	48
516		(S)-2-(8-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド)-3,3-ジメチルブタン酸	503.3	48
517		(S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート	509.2	49

10

20

30

40

【 0 5 6 8 】

【表 6 5】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
518		(S)-tert-ブチル 1-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピルカルバモイル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-8(9H)-カルボキシレート	541.2	49
519		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	409.2	50
520		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	441.2	50
521		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	423.2	51
522		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	455.2	51
523		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-8-イソプロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	483.3	51
524		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-8-エチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	437.2	51

10

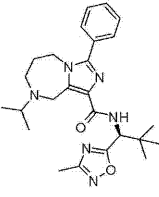
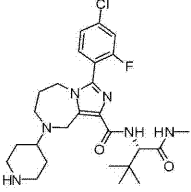
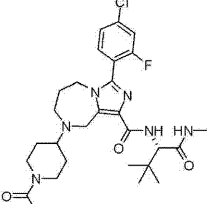
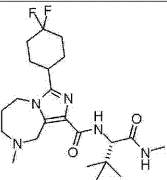
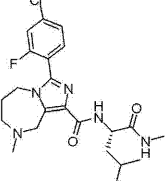
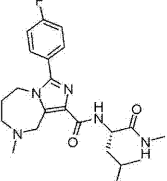
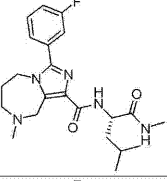
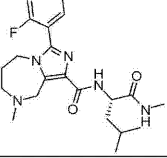
20

30

40

【 0 5 6 9 】

【表 6 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
525		(S)-N-(2,2-ジメチル-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル)-8-イソプロピル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	451.2	51
526		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-(ピペリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	520.0	52
527		(S)-8-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	562.0	53
528		(S)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	440.0	54
529		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	55
530		(S)-3-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.0	55
531		(S)-3-(3-フルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	416.0	55
532		(S)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	55

10

20

30

40

【 0 5 7 0 】

【表 67】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
533		(S)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	484.0	55
534		(S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	55
535		(S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	55
536		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	55
537		(S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	55
538		(S)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	452.2	55
539		(S)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	468.2	55
540		(S)-3-シクロヘキシル-8-メチル-N-(4-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.0	55

10

20

30

40

【 0 5 7 1 】

【表 6 8】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
541		(S)-N-(1-シクロヘキシル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	478.1	55
542		(S)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-N-(1-シクロヘキシル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	494.0	55
543		(S)-8-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	418.0	56
544		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	57
545		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	57
546		(S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	57
547		(S)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	57

10

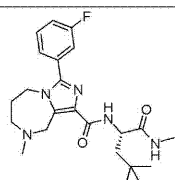
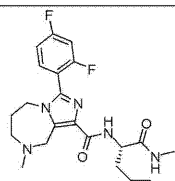
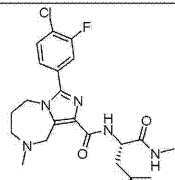
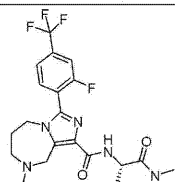
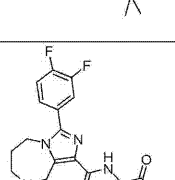
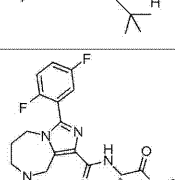
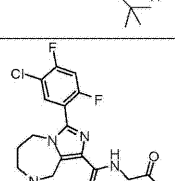
20

30

40

【 0 5 7 2 】

【表 6 9】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
548		(S)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	430.0	57
549		(S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	57
550		(S)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	57
551		(S)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	498.0	57
552		(S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	57
553		(S)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	57
554		(S)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	482.2	57

10

20

30

40

【 0 5 7 3 】

【表 70】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
555		(S)-N-(4,4-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	466.2	57
556		(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	58
557		(S)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	412.0	58
558		(S)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	58
559		(S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	58
560		(S)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	464.0	58
561		(S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	58
562		(S)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	58

10

20

30

40

【 0 5 7 4 】

【表 7 1】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
563		(S)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(1-(ジメチルアミノ)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	448.0	58
564		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	59
565		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.0	59
566		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.0	59
567		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	420.0	59
568		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	420.0	59
569		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	59
570		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-シクロヘキシル-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	390.0	59

10

20

30

40

【表 7 2】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
571		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	454.1	59
572		(S)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.2	59
573		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	60
574		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	60
575		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	420.0	60
576		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	60
577		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	436.0	60

10

20

30

40

【 0 5 7 6 】

【表 7 3】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
578		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	420.0	60
579		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	438.0	60
580		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	454.0	60
581		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	420.0	60
582		(S)-N-(1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	384.0	60
583		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	61
584		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	61
585		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	61

10

20

30

40

【 0 5 7 7 】

【表 7 4】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
586		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	61
587		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	61
588		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	450.0	61
589		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.0	61
590		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-8-メチル-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	452.0	61
591		(S)-N-(1-アミノ-4,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-イル)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	468.0	61
592		(S)-8-メチル-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソ-3-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	493.1	62
593		(S)-3-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-N-(1-(メチルアミノ)-1-オキソ-3-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	509.1	62

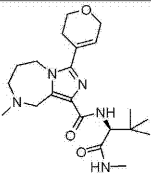
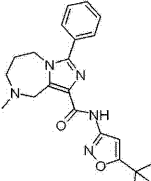
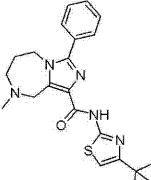
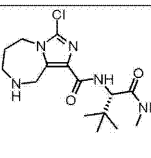
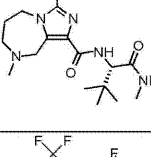
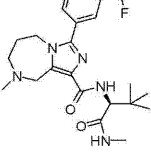
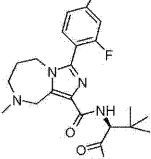
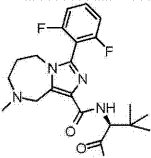
10

20

30

40

【表 75】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
594		(S)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	404.2	63
595		N-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	394.1	64
596		N-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	410.1	64
597		(S)-3-クロロ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	342.1	65
598		(S)-3-クロロ-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	356.1	65
599		(S)-3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	534.1	37
600		(S)-3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	494.1	37
601		(S)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロタン-2-イル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	434.2	37

10

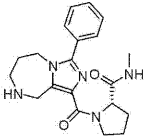
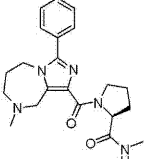
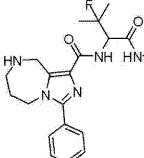
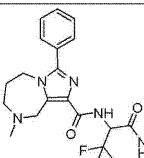
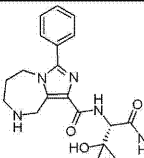
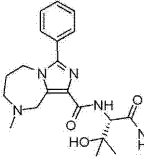
20

30

40

【 0 5 7 9 】

【表 7 6】

化合物番号	構造	化合物名	m/z	実施例番号
602		(S)-N-メチル-1-(3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド	368.1	39
603		(S)-N-メチル-1-(8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド	382.1	40
604		N-(3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	388.1	66
605		N-(3-フルオロ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	402.1	66
606		(S)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	386.1	66
607		(S)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-8-メチル-3-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシアミド	400.1	66

10

20

30

【0580】

(スクリーニング方法)

【0581】

化合物の、ヒトCB2受容体およびCB1受容体(それぞれ、hCB2、hCB1)およびラットCB2受容体(rCB2)に対して作動薬または逆作動薬として作用する能力を、細胞内cAMP量の変化を測定することにより判定した。安定にhCB2(Genebank: X74328)またはhCB1(Genebank: X54937)を発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞株を、ユーロスクリーン(Euroscreen)(ベルギー、ゴスリース(Gosselies))から購入した。ラットCB2受容体は、ゲノムDNA(カリフォルニア太平洋医学研究センター(California Pacific Medical Center)のM. Abood氏から提供を受けた)から、CHO-K1細胞で発現プラスミドベクター、pcDNA3.1から発現させた。

40

【0582】

細胞株を、0.4mg/mL G418セレクション(G418 selection)下で、1%ウシ胎仔血清、グルタミンおよび非必須アミノ酸を追加したEX-CELL 302 CHO無血清培地(シグマ(Sigma)、カタログ番号14324C)中の懸濁液の中で増殖させた。

【0583】

50

受容体が媒介する応答を、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR - FRET) に基づく LANCE cAMP 検出キット (カタログ番号 AD0264、パーキンエルマー (Perkin Elmer)、マサチューセッツ州、ウェルズリー) を使用して細胞内 cAMP の変化を測定することにより、測定した。cAMP の変化は、下記のように基底の cAMP 量を増加させるために IBMX (イソブチルメチルキサンチン) で予めインキュベーションしかつ NKH - 477 (水溶性フォルスコリン誘導体、カタログ番号 1603、トクリス社 (Tocris)、ミズーリ州、エリスヴィル) で予め刺激した細胞中で測定した。

【0584】

実験当日に、細胞を低速で室温で5分間回転させた。上清を取り除き、刺激緩衝液 (0.5 mM IBMX (カタログ番号 17018、シグマ) および 0.02% BSA (パーキンエルマー、カタログ番号 CR84-100) を含むハンクス緩衝食塩液 (Hanks Buffered Salt Solution) / 5 mM HEPES) 中で細胞を再懸濁した。細胞濾過器 40 μ m (BD ファルコン (Falcon)、ディスカバリールラボウェア (Discovery Labware)、マサチューセッツ州、ベッドフォード) に通して濾過することによって細胞の凝集塊を取り除き、 2×10^5 細胞/mL にまで希釈した。次いで上記 LANCE cAMP イムノアッセイキットとともに供給された抗体を、製造業者の説明書に従って加えた。細胞のアリコート、未誘導の対照として採用した。残りの細胞に、NKH - 477 (水溶性フォルスコリン誘導体、トクリスカタログ番号 1603) を 2 - 8 μ M の最終濃度となるように加えた。次いで、細胞を室温で30分間インキュベーションし、その後マルチドロップバルクディスペンサー (Multidrop bulk dispenser) を用いて、試験化合物を含むプロキシプレート (Proxiplates) に加え (最終 DMSO 濃度は、0.5% 未満であった)、次いで室温で60分間インキュベーションした。応答を、LANCE キットとともに供給された検出用混合物を加えることによって停止した。この試薬を3時間平衡化させ、その後エンビジョン (Envision) マルチモード検出器 (パーキンエルマー) で読み取った。TR - FRET を、330 - 380 nm の励起フィルター、665 nm の発光フィルター、ダイクロイックミラー 380 nm および Z = 1 mm を使用して測定した。各ウェルの環状 AMP 濃度を、各アッセイ中に同時に実施した cAMP 標準曲線から逆算した。各プレートは、フォルスコリンで刺激した細胞の16ウェルと、フォルスコリンおよび CP55,940 で処置した細胞の16ウェルとを含んでいた。細胞を、1 μ M CP55,940 (トクリスカatalog番号 0949) で処置した。cAMP の濃度を、これらの2つの群のウェルの差の割合 (%) として表した。EC₅₀ (最大応答の50% をもたらす化合物の濃度) および固有活性 (CP55,940 による完全活性化と比較した最大活性化の割合 (%)) を含めた濃度 - 応答データを、4パラメータの非線形回帰アルゴリズム (X1fit 方程式 251, IDBS) を使用して決定した。

【0585】

実施例 67 : ヒトカンナビノイド受容体およびラットカンナビノイド受容体に対する化合物の EC₅₀ 値の測定

【0586】

下記の表 IIA、表 IIB および表 IIC は、EC₅₀ 範囲によってグループ分けして上記化合物を示す。便宜のため、以下のように範囲を選んだ : 最も強力な群の化合物を 0.1 nM - 10 nM の EC₅₀ 範囲に分類した。2番目に強力な群を 10 nM 超 - 100 nM の範囲の EC₅₀ 範囲に分類した。3番目に強力な群を 100 nM 超 - 10 μ M の EC₅₀ 範囲に分類した。最後に、効力によって分類した4番目の群は、上記の方法によって測定した場合に 10 μ M 超の EC₅₀ を有していた。

【0587】

ヒト CB2 受容体に対して測定した上記化合物の各々についての EC₅₀ 範囲を表 IIA に示す。

【0588】

ラットCB2受容体に対して測定した上記化合物の各々についてのEC₅₀範囲を表IIBに示す。

【0589】

ヒトCB1受容体に対して測定した上記化合物の各々についてのEC₅₀範囲を表IICに示す。

【0590】

【表77】

CB	EC ₅₀	+/-	表IIA (化合物番号)
HCB2	0.1nM - 10nM	+	6, 241, 245, 246, 250, 268, 271, 303, 359, 361, 363, 366, 370, 371, 373, 373, 448, 451, 459, 469, 484, 487, 503, 555, 560, 561, 574, 578, 579
		-	
	>10nM - 100nM	+	4, 7, 8, 9, 13, 18, 39, 48, 49, 52, 53, 72, 73, 111, 119, 142, 144, 163, 165, 178, 238, 240, 243, 244, 247, 248, 249, 251, 256, 258, 263, 266, 269, 272, 276, 277, 278, 279, 298, 305, 306, 315, 317, 329, 345, 355, 357, 360, 362, 368, 372, 375, 396, 397, 398, 400, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 439, 441, 442, 449, 450, 456, 467, 468, 482, 485, 486, 494, 507, 522, 531, 535, 538, 539, 541, 542, 544, 545, 548, 551, 552, 554, 558, 563, 568, 569, 571, 572, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 588, 589, 590, 591, 600
		-	88
	>100nM - 10 μM	+	2, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 40, 43, 45, 47, 50, 51, 57, 59, 64, 66, 67, 75, 76, 79, 81, 87, 91, 92, 112, 118, 121, 140, 141, 143, 149, 153, 161, 164, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 206, 207, 239, 252, 253, 254, 257, 260, 261, 262, 264, 267, 273, 275, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 295, 296, 301, 302, 304, 307, 308, 311, 314, 318, 319, 324, 325, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 347, 348, 349, 351, 352, 353, 354, 356, 358, 365, 367, 369, 376, 377, 380, 384, 387, 393, 395, 399, 402, 404, 415, 416, 418, 429, 430, 431, 438, 440, 444, 446, 447, 452, 454, 455, 460, 465, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 480, 488, 489, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 501, 502, 504, 505, 506, 510, 511, 513, 514, 519, 521, 524, 528, 529, 530, 532, 533, 534, 536, 537, 540, 543, 546, 547, 549, 556, 557, 559, 562, 564, 565, 566, 567, 570, 582, 586, 587, 593, 594, 596, 598, 601, 604, 605, 607
		-	1, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 54, 55, 56, 62, 65, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 104, 125, 128, 145, 148, 157, 183, 190, 191, 274, 288, 294, 299, 300, 310, 445, 458, 462, 493, 517
	>10 μM		3, 5, 17, 19, 22, 25, 28, 29, 41, 42, 44, 46, 58, 60, 61, 63, 68, 69, 70, 71, 74, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 90, 94, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 124, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 162, 166, 167, 169, 176, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 193, 195, 204, 205, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 242, 255, 259, 265, 270, 281, 290, 291, 292, 293, 297, 309, 312, 313, 316, 320, 321, 322, 323, 326, 343, 344, 346, 350, 364, 378, 379, 381, 382, 383, 385, 386, 388, 389, 390, 391, 392, 394, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 417, 419, 420, 421, 422, 423, 426, 427, 428, 443, 453, 457, 461, 463, 464, 466, 470, 471, 479, 481, 483, 490, 500, 508, 509, 512, 515, 516, 518, 520, 523, 525, 526, 527, 550, 553, 592, 595, 597, 599, 602, 603, 606

10

20

30

【0591】

40

【表 7 8】

CB	EC ₅₀	+/-	表 IIB (化合物番号)
RCB2	0.1nM - 10nM	+	10, 73, 75, 86, 244, 247, 263, 271, 279, 303, 305, 361, 366, 370, 371, 372, 373, 373, 396, 406, 424, 441, 448, 451, 459, 460, 482, 486, 487, 495, 507, 531, 535, 541, 542, 547, 552, 554, 555, 558, 560, 561, 572, 574, 578, 579, 583, 584, 585, 589, 590
		-	52, 68, 89, 90, 144, 155, 160, 163, 165, 198, 241, 284, 288
	>10nM - 100nM	+	11, 15, 21, 39, 48, 76, 81, 120, 172, 174, 189, 199, 200, 203, 243, 253, 255, 256, 264, 269, 272, 275, 278, 280, 281, 297, 298, 306, 311, 328, 329, 331, 337, 340, 345, 351, 352, 355, 359, 362, 368, 375, 376, 377, 397, 398, 400, 403, 425, 432, 434, 435, 436, 439, 440, 446, 447, 449, 450, 456, 465, 467, 485, 496, 498, 499, 503, 510, 511, 514, 521, 529, 530, 533, 534, 537, 538, 539, 544, 545, 546, 548, 551, 557, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 571, 573, 575, 576, 577, 580, 581, 586, 587, 588, 591, 593, 594, 598
		-	3, 5, 7, 30, 34, 36, 37, 49, 53, 54, 56, 58, 60, 64, 71, 74, 80, 84, 85, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 119, 123, 131, 132, 133, 139, 141, 142, 143, 145, 148, 149, 150, 154, 157, 158, 161, 164, 167, 168, 178, 179, 183, 184, 185, 190, 191, 197, 202, 240, 245, 246, 249, 251, 265, 270, 274, 276, 277, 299, 300, 310, 313, 322, 326, 380, 414, 438, 458, 466, 470, 494, 518, 520, 522, 523
	>100nM - 10 μ M	+	2, 14, 16, 20, 23, 40, 66, 110, 201, 206, 207, 234, 252, 257, 261, 262, 267, 286, 287, 296, 304, 307, 317, 318, 324, 325, 327, 333, 348, 349, 353, 365, 369, 393, 395, 399, 402, 416, 417, 429, 430, 442, 452, 453, 455, 463, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 488, 489, 490, 491, 497, 501, 502, 504, 505, 506, 519, 528, 536, 540, 543, 570, 582, 597, 601, 604, 605, 606, 607
		-	1, 8, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 32, 33, 35, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 55, 62, 69, 70, 78, 79, 83, 96, 99, 101, 102, 105, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 138, 140, 146, 147, 151, 152, 153, 156, 159, 162, 166, 169, 170, 171, 177, 180, 181, 182, 186, 187, 188, 192, 193, 195, 196, 208, 212, 214, 215, 216, 219, 224, 227, 228, 242, 254, 260, 266, 283, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 308, 312, 314, 316, 320, 321, 323, 330, 336, 339, 341, 346, 350, 354, 358, 363, 364, 378, 381, 382, 383, 384, 390, 394, 409, 418, 420, 421, 443, 444, 445, 454, 457, 461, 464, 468, 483, 492, 493, 513, 515, 516, 517, 524, 525, 526, 527, 532, 550, 562, 595
>10 μ M		4, 6, 13, 17, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 41, 47, 50, 51, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 72, 77, 82, 111, 127, 135, 173, 175, 176, 194, 204, 205, 209, 210, 211, 213, 217, 218, 220, 221, 222, 223, 225, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 248, 250, 258, 259, 268, 273, 282, 285, 295, 301, 302, 309, 315, 319, 332, 334, 335, 338, 342, 343, 344, 347, 356, 357, 360, 367, 379, 385, 386, 387, 388, 389, 391, 392, 401, 404, 405, 407, 408, 410, 411, 412, 413, 415, 419, 422, 423, 426, 427, 428, 431, 433, 437, 462, 469, 471, 480, 481, 484, 500, 508, 509, 512, 549, 553, 556, 559, 592, 596, 599, 600, 602, 603	

10

20

30

【 0 5 9 2 】

【表 7 9】

CB	EC ₅₀	+/-	表 IIC (化合物番号)
HCBI	0.1nM – 10nM	+	371
		-	
	>10nM – 100nM	+	355, 361, 366, 558, 561, 573, 574, 578, 579, 590
		-	
>100nM – 10 μM	+	238, 268, 269, 271, 272, 274, 279, 298, 299, 300, 368, 397, 436, 441, 442, 447, 448, 449, 450, 451, 454, 458, 460, 482, 483, 498, 503, 505, 506, 507, 508, 514, 538, 539, 541, 542, 544, 545, 547, 548, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 563, 564, 568, 569, 570, 571, 572, 575, 576, 577, 580, 581, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 591, 593, 594, 600, 601	
	-	602	
>10 μM		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 270, 273, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 372, 373, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446, 452, 453, 455, 456, 457, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 499, 500, 501, 502, 504, 509, 510, 511, 512, 513, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 540, 543, 546, 549, 550, 553, 557, 562, 565, 566, 567, 582, 592, 595, 596, 597, 598, 599, 603, 604, 605, 606, 607	

10

20

30

【 0 5 9 3】

上記の表 I I 中の「 + 」または「 - 」は、上記化合物を、それぞれ作動薬または逆作動薬として特定する。ND : 測定せず。

【 0 5 9 4】

実施例 6 8 : 炎症性疼痛モデルにおける抗痛覚過敏

【 0 5 9 5】

炎症性疼痛のフロインド完全アジュバント (C F A) モデルにおける試験化合物の抗痛覚過敏効果を、後述するようにして調べた。体重 2 0 1 ± 1 グラムの雄のスプラーグドローリー (S p r a g u e - D a w l e y) ラット (H s d : スプラーグドローリー (S p r a g u e - D a w l e y) (登録商標) (商標) S D (登録商標) (商標)、ハーラン (H a r l a n)、インディアナ州、インディアナポリス) を、1 ケージあたり 3 匹収容した。動物に飼料および水を自由に摂らせ、実験の全期間を 1 2 時間の明 / 暗スケジュールで維持した。行動実験のおよそ 1 2 時間前に、動物を底が金網になっているケージに置き、自由に水を摂らせたが飼料は摂らせないようにした。試験化合物を 5 0 % P E G - 4 0 0 (シグマアルドリッチ (S i g m a - A l d r i c h)、カタログ番号 P 3 2 6 5) 中で調製した。インドメタシン (フルカ (F l u k a)、カタログ番号 5 7 4 1 3) を 0 . 5 % メチルセルロース (シグマアルドリッチ、カタログ番号 2 7 4 4 2 9) に懸濁させた。8 匹の動物の群を 2 - 3 % イソフルランを用いて麻酔し、左肢の足底面に皮下

40

50

に注入した50 µlのCFA（シグマアルドリッチ、カタログ番号 F5881、結核菌 1 mg / ml）によって局所的な炎症を誘導した。

【0596】

機械的な痛覚過敏の評価：侵害性の機械的刺激に対する、ベースラインおよび処置後の逃避反応の閾値を、ランドルセリット式（Randal - Selitto）肢加圧装置（ウゴ バシル アナルゲシメーター（Ugo Basile Analgesy meter）、モデル 7200）を使用して測定した。この装置は、線形的に増加する機械的な力を発生する。この刺激は、第3中足骨と第4中足骨との間に置いたドーム形状のプラスチックの先によって、後肢の足底面に加えた。組織の損傷を避けるために、カットオフ圧力を390グラムに設定した。機械的閾値を、最初の疼痛行動（これは後肢の逃避反応、もがき、および/または啼鳴を含む）における力（グラム単位）と定義する。インドメタシン（30 mg / kg、経口）を陽性対照として用いた。機械的な痛覚過敏を、24時間にわたってCFA注入前および腹腔内（i.p.）への化合物投与後に、ランドルセリット式肢加圧装置を使用して測定した。平均値および平均値の標準誤差（SEM）を、各処置群についての損傷した肢および正常な肢に対して決定した。ビヒクルのみと比較した場合の化合物91の結果を図1に示す。この実験の過程の間、副作用は観察されなかった。

10

【0597】

実施例69：酢酸によって誘導されるマウスのライジング（writhing）の阻害

【0598】

この試験は、内臓痛または低pH感受性侵害受容器の活性化に関連する疼痛に対して鎮痛活性を示す化合物を同定する[BarberおよびGottschlich（1986）Med. Res. Rev. 12:525-562; RamabadranaおよびBansinath（1986）Pharm Res. 3:263-270を参照]。希酢酸溶液の腹腔内投与により、マウスにライジング行動が引き起こされる。ライジング（writhing）は、前肢の伸展および身体の伸長に伴う腹筋の収縮と定義する。試験化合物の存在下および非存在下で観察されるライジングの数を数え、上記化合物の鎮痛薬活性を判定した。

20

【0599】

体重20 - 40グラムの雄のICRマウスを秤量し、底に細かく層をなした齧歯動物用の寝床を備えた個々の観察室（通常、4000 mlのビーカー）に置いた。試験化合物の活性および効力を測定するために、異なる用量の上記化合物溶液またはビヒクルを、酢酸溶液の投与の30分前に後頸部に皮下に注入した。化合物またはビヒクル対照の投与後に、マウスをその個々の観察室に戻し、酢酸溶液の腹腔内投与を待たせた。30分間後、10 ml / kgの0.6%（体積 / 体積）酢酸溶液を腹部の右側下方四半部に注入した。注入直後に、マウスをその観察室に戻し、ライジングの数の記録をすぐに開始した。ライジングの数は、酢酸注入時から開始して15分間にわたって数えた。一元配置ANOVAを使用して生データを解析し、次いでダネットのポストテスト（Dunnett's post-test）によって解析した。用量 - 応答分析のために、式：

30

$$\% MPE = ((Wc - Wv) / (0 - Wv)) * 100$$

40

（式中、Wcは化合物で処置したマウスにおけるライジングの数であり、Wvはビヒクル処置したマウスにおけるライジングの平均数である）

を用いて、生データを%最大可能効力（maximum possible effect）（%MPE）に変換した。過敏症の50%減弱を誘発する用量（ED50）を線形回帰分析を用いて決定した（TallaridaおよびMurray、1987）。

【0600】

用量 - 応答関係を、化合物317および366について、酢酸溶液の腹腔内注入の30分前に与えた3 mg / kg、10 mg / kgおよび30 mg / kgに等価な用量の皮下注入によって確立した。処置した動物および未処置の動物で観察したライジングの数を比較し、結果を図2に示す。

50

【0601】

実施例70：急性炎症のカラゲナンモデル

【0602】

0.1 mLの2% - カラゲナン（IV型；シグマ、ミズーリ州、セントルイス）を一方の後肢に注入することにより、急性炎症をラットに生成した。カラゲナン処置によって、非注入の肢と比べて際立った後肢の膨化（浮腫）が誘発された。カラゲナン注入後の様々な時間点で、足容積測定装置（ストエルティング（Stoelting））を用いて両方の後肢に対して肢の容積測定を行った。手短に言うと、一方の手で腕の下でそのラットを軽く保持し、他方の手でその足首を安定にし、各肢を（数秒間、すなわち、安定な読取値を得るに十分な時間）既知体積の流体に漬け、全流体の変位を記録した。カラゲナン投与の前に、動物にピヒクルまたは試験化合物を投与した。ピヒクル処置した対照群と比べた際の後肢の容積の統計的に有意な減少を、抗炎症性効果と解釈した。

10

【0603】

図3Aは、カラゲナン処置の30分前に化合物317を3 mg/kgまたは30 mg/kgの用量で皮下投与した場合に得られた結果を示す。図3Bは、カラゲナン処置の30分前に化合物366を1 mg/kg、3 mg/kgおよび10 mg/kgの用量で経口投与した場合に得られた結果を示す。

【0604】

実施例71：脊髄神経結紮（SNL）モデル

【0605】

SNLモデル（KimおよびChung 1992）を使用して慢性神経因性疼痛をラットに引き起こした。イソフルランを用いてこのラットを麻酔し、左側のL5横突起を取り除き、L5脊髄神経およびL6脊髄神経を6-0の絹の縫合糸できつく結紮した。次いでこの創傷を、内側の縫合糸および外側の止め金を用いて閉じた。SNL後少なくとも7日間経過した後に、非侵害性の機械的感受性についてのベースライン、損傷後および処置後の値を、異なる剛性（0.4、0.7、1.2、2.0、3.6、5.5、8.5、および15 g）の8種のセメス-ウエンスタイン（Semmes-Weinstein）フィラメント（ストエルティング（Stoelting）、米国、イリノイ州、ウッドデール）を用いて、上げ下げ法（up-down method）（Chaplanら、1994）に従って評価した。動物を穿孔した金属製のプラットフォームに置き、試験前に最低30分間環境に慣れさせた。平均値および平均値の標準誤差（SEM）を、各処置群の損傷した肢について測定した。この刺激は通常は痛いとは考えられないため、損傷によって誘導された、この試験における応答性の有意な増加を機械的アロディニアの尺度と解釈する。機械的過敏症の50%減弱を誘発する用量（ED₅₀）を、線形回帰分析を用いて決定した。3 mg/kg、10 mg/kgおよび30 mg/kg化合物317の経口投与後に得られた結果、ならびに1 mg/kg、3 mg/kgおよび10 mg/kgの化合物366を用いて得られた結果を図4に示す。

20

30

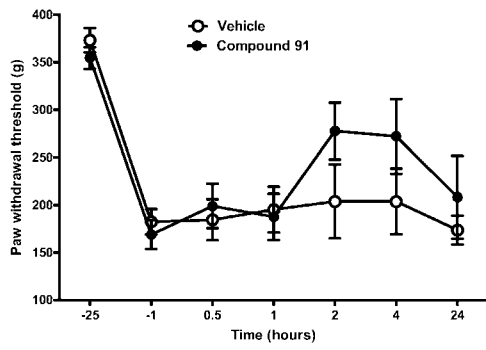
【0606】

本願明細書で引用した引用文献の本文は、参照によりその全体を本願明細書に援用したものとする。参照によって援用した用語の定義が本願明細書で定義された意味と異なる場合は、本願明細書で提示した意味が意図した意味である。本願明細書で提示した実施例は、例証の目的のためのみのものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈するべきではない。本発明の全範囲は、当業者なら直ちに認識するであろう。

40

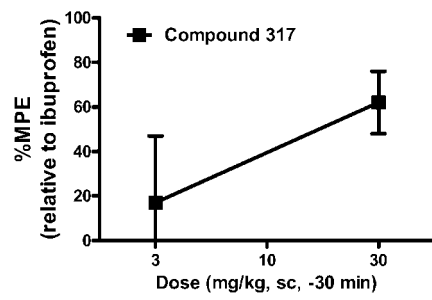
【 図 1 】

FIG. 1



【 図 3 】

FIG. 3A



【 図 2 】

FIG. 2

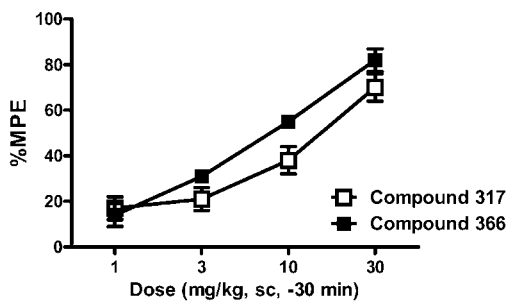
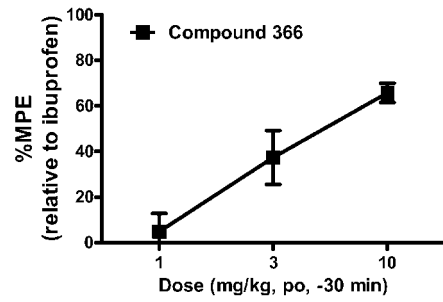
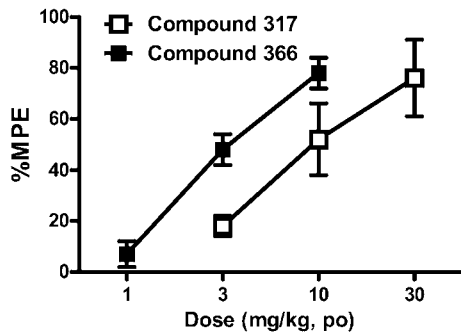


FIG. 3B



【 図 4 】

FIG. 4



【手続補正書】

【提出日】平成21年12月22日(2009.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

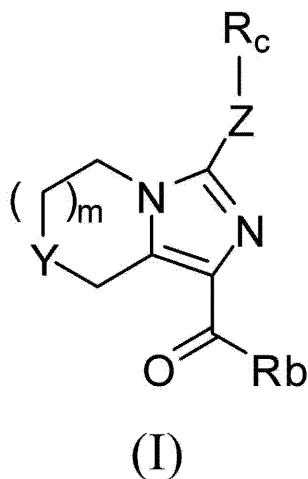
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造を有する化合物：

【化1】



(式中、

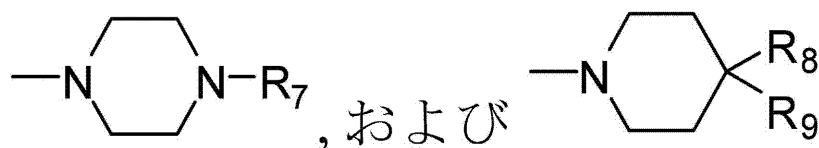
Yは、 NR_a および $\text{N}^+ \text{R}_1 \text{R}_2 \text{X}^-$ からなる群から選択され、

Zは、結合、 $-(\text{CH}_2)_p$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{CONH}-$ および $-\text{CO}-$ からなる群から選択され、

R_a は、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、アリーール、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CSNR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{COOR}_3$ および $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_a のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロシクリルは、各々、独立にハロ、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される1-4個の置換基で任意に置換されており、

R_b は、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、アリーール、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、

【化2】



からなる群から選択され、ここで R_b のアルキル、アルケニルおよびアリーールは、各々、独立に C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、アリーール、5員、6員、および7員のヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{OH}$ 、

- NH₂、- CNおよび- NO₂ からなる群から選択される1 - 3個の置換基で任意に置換されており、

R_c は、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルケニル、C₁ - C₄ アルコキシ、アリール、5員、6員、7員、および8員の単環式ヘテロシクリル、9員、および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでR_cのC₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルケニル、アリール、5員、6員、7員、8員の単環式ヘテロシクリルならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルは、独立にC₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₄ - C₈ シクロアルケニル、ハロ、- OH、- NH₂、(A)(A')(A'')(A''')アリール、(A)(A')(A'')(A''')ヘテロシクリル、NR₁₄R₁₅、(CH₂)_pNR₁₄R₁₅、- CN、- NO₂、オキソ、- COOR₁₄、SOR₁₄、SO₂R₁₄、SO₂NR₁₄R₁₅、NR₁₅SO₂R₁₆、COR₁₄、CONR₁₄R₁₅ およびNR₁₅COR₁₆ からなる群から選択される1 - 5個の置換基で任意に置換されており、ここで(A)、(A')、(A'')および(A''')は各々独立に- HおよびC₁ - C₄ アルキルからなる群から選択され、(A)(A')(A'')(A''')ヘテロシクリルの各ヘテロシクリルは、独立に5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリルならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₁ およびR₂ は各々独立にC₁ - C₄ アルキルであり、

R₃ およびR₄ は、一方または両方が存在する場合、各々独立に- H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルケニル、アリール、4員、5員、6員、7員および8員のヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、R₃ およびR₄ は、各々独立に、独立にC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アシル、アリール、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリル、- NH₂、- NO₂、- CN、- OH、- COOH、オキソ、およびハロからなる群から選択される1 - 3個の置換基で任意に置換されているが、ただしR₃がSO₂R₃である場合R₃は- Hではなく、あるいは、R₃ およびR₄ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって4員、5員、6員、7員および8員のヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、

R₅ は、- H、C₁ - C₄ アルキルおよびC₁ - C₄ ハロアルキルからなる群から選択され、ここでR₅の前記アルキルおよびハロアルキルは、独立にC₁ - C₄ アルコキシ、- OH、- NH₂ および- CNからなる群から選択される1 - 4個の置換基で任意に置換されており、

R₆ は、- H、- CR₁₀R₁₁R₁₂、- CR₁₀OR₁₁COR₁₃、C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、アリール、5員、6員、7員、8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員、10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでR₆の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、独立にC₁ - C₄ アルキル、アリール、ハロ、- OH、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ヒドロキシルアルキル、- COR₁₃、- SO₂R₁₁、- SO₂NR₈R₉、- NH₂、- CNおよび- NO₂ からなる群から選択される1 - 3個の置換基で任意に置換されているか、あるいは、R₅ およびR₆ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、R₆の前記ヘテロシクリル置換基は、独立に- CONR₁R₂ およびオキソからなる群から選択される1 - 2個の置換基で任意に置換されており、

R₇ は、- COR₃、- COOR₃、- SO₂R₃、ならびに5員、6員および7員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₈ およびR₉ は、独立に- H、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁

- C_4 アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーール、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ からなる群から選択されるか、あるいは、 $(i)R_8$ および R_9 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリーールからなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されているヘテロシクリル環を形成するか、または $(ii)R_8$ および R_9 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、オキソおよびアリーールからなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されているシクロアルキルを形成し、

R_{10} は、 $-H$ および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択され、

R_{11} は、 $-H$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリーール、5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで R_{11} の前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーールならびに5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーール、ならびに5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-G$ アニジノ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-SOR_1$ および $-SO_2R_1$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

R_{12} は、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、

R_{13} は、 $-OR_{10}$ および $-NR_8R_9$ からなる群から選択され、

R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は、各々独立に $-H$ 、および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R_{14} および R_{15} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって5員、6員、7員および8員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、

X^- は、アニオン性対イオンであり、

m は1-3の整数であり、 p は1-6の整数であり、かつ q は0または1-4の整数であるが、

ただし R_c がヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは前記ヘテロシクリルの環の炭素原子を介して直接結合されている)

あるいはその薬理的に許容できる塩、酸塩、水和物、溶媒和物または立体異性体。

【請求項2】

m が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

m が2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記アニオン性対イオンがハロゲン化物イオンであり、

R_a が、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロプロピル、 $-SO_2R_3$ 、 $-COR_3$ 、 $-CONR_3R_4$ 、 $-CSNR_3R_4$ 、 $-COOR_3$ および $-(CH_2)_p$ ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_a の前記アルキル、アリーールおよび $-(CH_2)_p$ ヘテロシクリルは、独立にハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロプロピル、アセチルおよびフェニルからなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

R_3 が、 $C_1 - C_5$ アルキル、シクロプロピル、アリーールならびに5員、および6員のヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_3 の前記アリーールは、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロおよび $-CF_3$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、

m が1または2であり、 p が0または1である、

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R_a が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキル、4-フルオロフェニルスルホニル、および $(CH_2)_p$ ピリジニルからなる群から選択され、 R_a の前記アルキルがシクロプロピルで任意に置換されている、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の化合物。

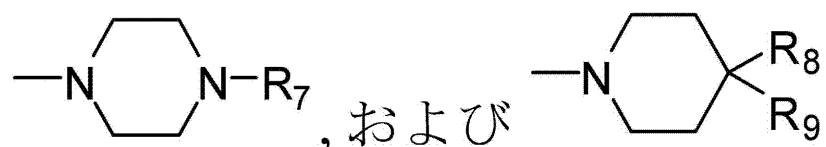
【請求項6】

R_a が $-CH_3$ である、請求項1から請求項5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R_b が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 NR_5R_6 、

【化3】



からなる群から選択され、 R_b の前記アルキルがアリールで任意に置換されており、

R_3 がアリールであり、

R_5 が $-H$ であり、

R_6 が、 $-CR_{10}R_{11}R_{12}$ 、 $-CR_{10}R_{11}COR_{13}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_6 の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、独立に $-CH_3$ 、アリール、ハロおよび $-OH$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、 R_6 から形成されるヘテロシクリルは $-CONR_1R_2$ で任意に置換されており、

R_7 が、 $-COR_3$ および6員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

R_8 および R_9 が、独立に $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシアルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、 $-CONH_2$ 、5員および6員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_8 および R_9 の前記 $C_1 - C_4$ アルキル、5員および6員のヘテロシクリルは、6員のヘテロシクリル、および1-2個の $-CH_3$ 置換基からなる群から選択される置換基で任意に置換されているか、あるいは、 R_8 および R_9 は、一緒になって、カルボシクリル環またはヘテロシクリル環を形成し、前記カルボシクリル環またはヘテロシクリル環は、独立に $-CH_3$ 、ハロ、オキソおよびアリールからなる群から選択される1-2個の置換基で任意に置換されており、

R_{10} が、 $-H$ および $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択され、

R_{11} が、 $-H$ 、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、アリール、 $C_1 - C_4$ アルキルアリール、5員および6員の単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_{11} の前記アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、5員および6員の単環式ヘテロシクリル、ならびに9員の二環式ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_8R_9$ および $-SO_2NR_8R_9$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、かつ

m が1または2である、

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R_b が $NR_5CHR_{11}COR_{13}$ である、請求項1から請求項3および請求項7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R_b が $-NHCHR_{11}CONR_8R_9$ である、請求項1から請求項3、請求項7および請求項8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R_c が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、アリール、5員および6員の単環式ヘテロシクリルならびに9員および10員の二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_c の前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $NR_{14}R_{15}$ 、 $(CH_2)_pNR_{14}R_{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-COOR_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{16}$ 、 $-COR_{14}$ 、 $-CONR_{14}R_{15}$ および $-NR_{15}COR_{16}$ からなる群から選択される1-3個の置換基で任意に置換されており、 R_c の前記置換基の前記ヘテロシクリルは、5員、6員および7員のヘテロシクリルからなる群から選択され、かつ

m が1または2である、

請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

Z が結合であり、 R_c がフェニルであり、前記フェニルが、独立にハロ、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ および $-CN$ からなる群から選択される置換基で任意に置換されており、前記フェニルはさらなる1-2個のハロ置換基で任意に置換されている、請求項1から請求項3および請求項10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R_c が、フェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロ-4-プロモフェニル、2-フルオロ-5-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、2-フルオロ-3-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチル-5-クロロフェニル、2,4-ジフルオロ-5-クロロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチル-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-メチル-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニルおよび3-フルオロ-4-クロロフェニルからなる群から選択される、請求項1から請求項3、請求項10および請求項11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

Z が結合であり、

R_c が、 $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルケニル、5員および6員の単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、 R_c の前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクリルは、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、および $-CN$ からなる群から選択される1-2個の基で任意に置換されている、請求項1から請求項3および請求項10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R_c が、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、1,2-ジメチルプロピル、イソブチル、3,3-ジメチルブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピルエチル、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、2-メチルプロペン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-2-エン-2-イル、2-メチルプロペン-1-イル、1-ペンテン-1-イル、1-ヘキセン-1-イル

、3-メトキシプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4,4,-ジフルオロシクロヘキシル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-7-イル、シクロヘキセン-1-イル、4-メチルシクロヘキセン-1-イル、4-tert-ブチル-シクロヘキセン-1-イル、シクロヘプチル、シクロヘプテン-1-イル、チオフェン-3-イルエチルおよび2-(チオフェン-3-イル)エテン-1-イルからなる群から選択される、請求項1から請求項3、請求項10および請求項13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R_cが、ジヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、ジヒドロピラン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、3,4-ジヒドロピペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、3-フルオロ-ピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、4-メチルチオフェン-3-イル、フラン-2-イル、5-メチルフラン-2-イル、フラン-3-イル、チアゾール-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾチオフェン-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルおよび2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-6-イルからなる群から選択される、請求項1から請求項3、請求項10および請求項13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

化合物(1)-(607)からなる群から選択される、請求項1から請求項15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

請求項1から請求項16のいずれか1項に記載の化合物と、薬理的に許容できる希釈剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項18】

カンナビノイド受容体の調節によって寛解する疾患または病状の予防または治療のための医薬の製造における使用のための請求項1から請求項17のいずれか1項に記載の化合物または組成物。



【請求項19】

前記カンナビノイド受容体に関連する疾患または病状が、疼痛、炎症、免疫調節、そう痒症、肥満および異常破骨細胞形成からなる群から選択される、請求項18に記載の化合物または組成物。

【請求項20】

前記疼痛が、神経因性疼痛、体性痛、内臓痛、皮膚痛覚、眼痛、耳の痛み、糖尿病性疼痛、炎症性疼痛、炎症性腸疾患または過敏性大腸症候群に関連する疼痛、癌性の突発痛、転移による癌性疼痛、痛覚過敏、ウイルス誘発性疼痛、および化学療法誘発性疼痛からなる群から選択される、請求項19に記載の化合物または組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2008/067632
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/70(2006.01)i, C07H 19/16(2006.01)i, C07H 17/02(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 8 as above		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS(KIPO internal), STN(REG, CAplus), PubMed, JPO, USPTO, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/042537 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 12 May 2005 See the whole documents.	1-4, 7, 12
A	WO 2003/013545 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD) 20 February 2003 See the whole documents.	1-4, 7, 12
A	WO 2005/105805 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE LTD) 10 November 2005 See the whole documents.	1-4, 7, 12
A	TORBJORN U.C. JARBE, et al., Discriminative stimulus effects in rats of SR-141716(rimonabant), a cannabinoid CB1 receptor antagonist. <i>Psychopharmacology</i> , December 2004, 177(1-2), pp.35-45 See the whole documents.	1-4, 7, 12
A	ALEXEY P.I.L YIN, et al. Synthesis of annelated azaheterocycles containing a 5-carbamoylpyrazin-3-one fragment by a modification of the four-component ugi reaction. <i>European Journal of Organic Chemistry</i> , November 2005, 21, pp. 4670-4679 See the whole documents.	1-4, 7, 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 JANUARY 2009 (06.01.2009)		Date of mailing of the international search report 06 JANUARY 2009 (06.01.2009)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer Kim, Bum Soo Telephone No. 82-42-481-5412 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2008/067632

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 22-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22-23 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy, as well as prevention method, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: 32-34
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 32, 34 refer to claim 31 and claim 33 refer to dependent claim 32 of claim 31, which does not comply with PCT Rule 6.4(a), because multiple dependent claim should not serve as a basis for any other multiple dependent claims. As a result, these claims are so unclear that no opinion could be formulated as to novelty or inventive step.
3. Claims Nos.: 5-6, 8-11, 13-21, 24-31, 35
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/067632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005-042537 A1	12.05.2005	None	
WO 2005-013545 A1	20.02.2003	AU 2002-328999 B2 AU 2002-328999 B8 BR 0211729 A CA 2454417 A1 CN 1538848 A HU 0401107 A2 JP 2005-502644 KR 10-2004-0030937 NZ 530741 A US 7238685 US 2005-0124605 A1 ZA 200400803 A	24.02.2003 24.02.2003 24.08.2004 20.02.2003 20.10.2004 30.08.2004 27.01.2005 09.04.2004 31.08.2006 03.07.2007 09.06.2005 03.05.2005
WO 2005-105805 A1	10.11.2005	EP 1746100 A1 RU 2004113251 A RU 2266906 C1 US 2007-0191337 A1 US 2007-191337 A1 WO 2005-105805 A9	24.01.2007 27.10.2005 27.12.2005 16.08.2007 16.08.2007 19.01.2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 3
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 フォスター, リチャード
英国, コーンウォール イーエックス 2 3 8 エルワイ, ビューデ, ビューデ - ストラットン ビジネス パーク, エクセルゲン, リミテッド

(72) 発明者 エノー, クリステレ
英国, コーンウォール イーエックス 2 3 8 エルワイ, ビューデ, ビューデ - ストラットン ビジネス パーク, エクセルゲン, リミテッド

(72) 発明者 ラルボブスキー, ジャネット, エル.
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 4 8 4, シェルトン, レミー コート 1 8 1

(72) 発明者 ガウス, カーラ, エム.
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 6 0 1, ホワイト プレーンズ, ヒルサイド アベニュー 3 5 エー

(72) 発明者 ガスタフソン, ゲアリー, アール.
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 8 7 7, リッジフィールド, リッジクレスト ドライブ 3 3

(72) 発明者 ルオ, チョン
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 9 5 6, ニュー シティ, ハーバーミル ロード 7 9

(72) 発明者 キャンベル, アン - マリエ
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 4 6 8, モンロー, ウェブ サークル 2 4 8

(72) 発明者 シェレヒン, タティアナ, イー.
アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 8 7 7, リッジフィールド, ハイ バレー ロード 4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 CC11 EE03 FF03 FF05 GG01 HH01 HH02
HH03 HH04

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB12 DA20 MA01 MA04 MA52 MA56

MA59 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA08 ZA16 ZA21 ZA70 ZA75

ZA89 ZA97 ZB07 ZB11 ZB26 ZC35 ZC41 ZC42