

明 細 書

発明の名称： 含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、PDE 2 A 選択的阻害作用を有し、統合失調症、アルツハイマー病などの予防・治療薬として有用な含窒素複素環化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE s) は、二次メッセンジャーである環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) の分解を制御することによって、それらの細胞内濃度を調節する酵素である。PDE s は 21 遺伝子によりコードされる酵素のスーパーファミリーであり、構造的及び機能的特徴により 11 の異なるファミリーに細分されている。該酵素は 3' - エステル結合の加水分解を選択的に触媒し、不活性な 5' - リン酸塩を形成する。基質特異性に基づいて、PDE ファミリーはさらに 3 つの群： i) cAMP-PDE s (PDE 4、PDE 7 及び PDE 8)、ii) cGMP-PDE s (PDE 5、PDE 6 及び PDE 9)、並びに iii) 二重基質 PDE s (PDE 1、PDE 2、PDE 3、PDE 10 及び PDE 11) に分類される。

[0003] cAMP 及び cGMP は、炎症誘発メディエーターの産生及び作用、イオンチャネル機能、筋弛緩、学習及び記憶形成、分化、アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解、並びに糖新生など、事実上すべての生理学的プロセスに関与している。とりわけ、神経細胞においては、これらの二次メッセンジャーはシナプス伝達の調節及び神経細胞の分化と生存に重要な役割を果たしている (非特許文献 1)。cAMP 及び cGMP によるこれらのプロセスの制御は、さまざまな生理学的プロセスを調節する、転写因子、イオンチャネル及び受容体といった種々の基質をリン酸化するプロテインキナーゼ A (PKA) 及びプロテインキナーゼ G (PKG) の活性化を伴う。細胞内の cAMP 及び cGMP 濃度は、細胞外シグナリングに応答したアデニル酸シクラーゼ及びグアニル酸シクラーゼの調節と、PDE s によるそれらの分解と

によって、時間的、空間的及び機能的に区分されているらしい（非特許文献 2）。PDEs は、環状ヌクレオチドである cAMP 及び cGMP を細胞内で分解する唯一の手段であり、故に PDEs は環状ヌクレオチドシグナル伝達において不可欠な役割を果たしている。そのため、PDEs は種々の治療薬にとって有望なターゲットとなり得る。

[0004] ホスホジエステラーゼ 2A（PDE 2A）は、cAMP 及び cGMP の両方を加水分解する二重基質酵素である。該酵素は 4 つのドメイン、即ち N 末端、GAF-A、GAF-B 及び触媒ドメインからなり、ホモダイマーとして機能する。PDE 2A の触媒活性は cGMP 結合によってアロステリックに促進される。GAF-B ドメインは高親和性かつ高選択性に cGMP を結合する。cGMP の結合により PDE 2A ホモダイマーにコンフォメーション変化が生じ、触媒活性が数倍以上に増大する（非特許文献 3～6）。対照的に、cAMP が生体内で PDE 2A の触媒活性を促進する例は、今のところ知られていない。さらに言えば、cAMP は 30～100 倍低い親和性でしか GAF-B に結合できない（非特許文献 6 および 7）。PDE 2A 活性は、細胞の cGMP 濃度が上昇した条件下において機能的に意味を持ち得るようになり、該酵素の GAF ドメイン調節が生理学的な役割を示す。

[0005] PDE 2A は種々の組織で発現しており、脳において高発現している。該タンパク質は最初、心臓、肝臓、副腎、血小板、内皮細胞及びマクロファージから精製された（非特許文献 8～13）。脳においては、尾状葉、側坐核、皮質（前頭皮質、頭頂皮質及び側頭皮質）並びに海馬で PDE 2A の mRNA レベルが最も高く、他の脳領域での発現は少なくとも 10 倍低い（非特許文献 14）。このことは、学習及び記憶形成に重要な領域において、PDE 2A が神経細胞内 cAMP 及び cGMP レベルを制御している可能性を示唆する。

[0006] PDE 2A を阻害すると、認知機能を改善し得る程度に cAMP 及び cGMP レベルが増大する。皮質ニューロンと海馬スライスのいずれにおいても、PDE 2A 阻害剤は、グアニル酸シクラーゼ活性化剤の存在下で cGMP

濃度を強力に増大させ、また、フォルスコリン存在下で cAMP 濃度を増大させる（非特許文献 15）。PDE2A 阻害剤はまた、弱い強縮性けいれん刺激に応答した海馬スライスにおける長期増強（LTP）の誘導を強力に増大させることが分かった。スライス中の LTP に及ぼすこの効果は、インビボでの学習及び記憶に及ぼす正の効果を示唆している（非特許文献 15）。実際、同一の PDE2A 阻害剤が、ラットにおける新奇物体認識試験と社会認知試験のいずれにおいても保持を増大させ、3、12 及び 24 月齢ラットにおいて物体記憶及び物体認知を改善し、亜慢性 PCP 処理ラットにおける次元外一次元内（ED/ID）認知試験において次元外（ED）移行障害を軽減させた（非特許文献 15～17）。これらの結果は、PDE2A 阻害が、cAMP 及び cGMP により調節されるシグナルカスケードを通じて、学習及び記憶プロセスを促進し得ることを示唆している。

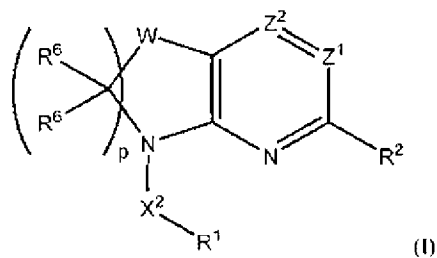
[0007] PDE2A 阻害により cGMP レベルが増大すると、不安やストレスに関連する事象にも影響し得る。PDE2A 阻害剤は、酸化ストレス誘発剤処理マウスにおいて酸化ストレスを低減させ、NADPH オキシダーゼサブユニットの発現を誘導した。PDE2A 阻害剤は、NADPH オキシダーゼ経路を通じて、高架式十字迷路試験、オープンフィールド試験及びホールボード試験における不安関連行動を改善した（非特許文献 18）。さらに、PDE2A 阻害剤は、高架式十字迷路試験及びホールボード試験において、非ストレス負荷マウスの行動に対し精神安定効果を及ぼした（非特許文献 19）。PDE2A は、認知障害だけでなく、精神神経疾患及び神経変性疾患における不安の治療についても新規な薬理的ターゲットとなるかもしれない。

[0008] このような脳内における独特の分布及び機能は、PDE2A が精神神経疾患及び神経変性疾患、特に統合失調症やアルツハイマー病の治療のための、重要かつ新規なターゲットになりえることを示している。

[0009] 特許文献 1 には、含窒素複素環化合物として、式（I）：

[0010]

[化1]



[0011] [式中、

Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立して、NまたはCR（少なくとも一方はCRであり、Rは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、フルオロ置換 C_{1-2} アルキル、 $-O-(C_{1-2})$ フルオロ置換アルキル、 $-S-C_{1-2}$ フルオロ置換アルキル等を示す。）を示し；

Wは、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{アルキル})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等を示し；

R^6 は、H、 C_{1-4} アルキルまたはフルオロ置換 C_{1-4} アルキルを示すか、あるいは同じ炭素原子に結合した2つの R^6 が一緒になって $=O$ を形成してもよく；

R^1 は、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル等でそれぞれ置換されていてもよい、炭素環または複素環を示し；

R^2 は、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル等でそれぞれ置換されていてもよい、炭素環または複素環を示し；

pは、1、2または3を示し；

X^2 は、 $C(=O)$ 、 $-C(=O)-O-$ ＊、 $-C(=O)-NH-$ ＊、 $-C(=O)-NHC(R^4)(R^5)-$ ＊等（＊は、 R^1 との結合位置を示す。）を示し；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-CF_3$ または（ C_{1-3} アルキル） $-CF_3$ を示す。]

で表される化合物が、Sirtuin調節剤であって、アルツハイマー病、パーキンソン病の治療に有用であることが記載されている。

しかしながら、上記化合物と本願化合物とは構造が異なる。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1 : WO 2 0 1 1 / 0 5 9 8 3 9

非特許文献

[0013] 非特許文献1 : Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5: 660-670

非特許文献2 : Circ. Res. 2007, vol. 100: 950-966

非特許文献3 : J. Biol. Chem. 1971, vol. 246: 3841-3846

非特許文献4 : J. Biol. Chem. 1973, vol. 248: 1334-1340

非特許文献5 : PNAS 2005, vol. 99: 13260-13265

非特許文献6 : British J. Pharmacol. 2010, vol. 161: 1645-1660

非特許文献7 : J. Biol. Chem. 2004, vol. 279: 37928-37938

非特許文献8 : J. Biol. Chem. 1982, vol. 257: 1973-1979

非特許文献9 : J. Biol. Chem. 1983, vol. 258: 12526-12533

非特許文献10 : Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press: 21-40

非特許文献11 : Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1999, vol. 135: 67-104

非特許文献12 : Cell Signal 2004, vol. 16: 365-374

非特許文献13 : J. Histochem. Cytochem. 2009, vol. 57: 933-949

非特許文献14 : Neuropharmacology 2010, vol. 59: 367-374

非特許文献15 : Neuropharmacology 2004, vol. 47: 1081-1092

非特許文献16 : Mol. Neurobiol. 2010, vol. 41: 129-137

非特許文献17 : Neuropharmacology 2012, vol. 62: 1182-1190

非特許文献18 : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, vol. 326: 369-379

非特許文献19 : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, vol. 331: 690-699

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は、PDE 2 A 選択的阻害作用を有し、統合失調症、アルツハイマ

一病などの予防・治療薬として有用な化合物を提供することを目的とする。

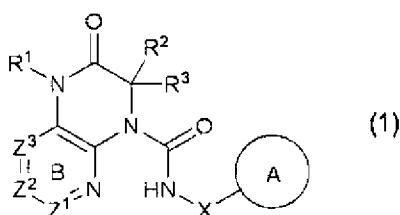
課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式（１）で表わされる化合物が、予想外にも優れた P D E 2 A 選択的阻害作用を有し、従って、統合失調症、アルツハイマー病などの予防・治療薬として有用であることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

[0016] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[１] 式（１）：

[0017] [化2]



[0018] [式中、

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、または、R²およびR³は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していてもよく、

Xは、結合手または置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を示し、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z¹は、C R^{Z1}（R^{Z1}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Z²は、C R^{Z2}（R^{Z2}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換

されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。

但し、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-チアゾリル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-2-オキサゾリル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-4-ピリジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-4-ピリミジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-5-ピリミジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-3-ピリダジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-(4, 5-ジメチル-2-チアゾリル)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-[5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-メチル-チアゾリル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-(4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-ピラジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-ピリミジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、
N-[2-(1-アゼチジニル)-4-ピリジニル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、
2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、および
N-[6-(1-アゼチジニル)-2-ピリジニル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド
を除く。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（1）ともいう）。

[2] R^{Z1} が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはシアノ基であり、

Z^3 が、 CR^{Z3} （ R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基である）である、

上記[1]記載の化合物またはその塩。

[3] R^1 が水素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[4] R^2 および R^3 がともに水素原子である、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[5] Z^1 、 Z^2 および Z^3 がそれぞれ CR^{Z1} 、 CR^{Z2} および CR^{Z3} である

、上記〔１〕記載の化合物またはその塩。

〔６〕 R^{Z1} および R^{Z3} がともに水素原子である、上記〔５〕記載の化合物またはその塩。

〔７〕 R^{Z2} が、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である、上記〔５〕記載の化合物またはその塩。

〔８〕 X が置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である、上記〔１〕記載の化合物またはその塩。

〔９〕 A が置換されていてもよいフェニル基である、上記〔１〕記載の化合物またはその塩。

〔１０〕 R^1 が、水素原子であり、
 R^2 および R^3 が、ともに水素原子であり、
 X が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり、
 A が、置換されていてもよいフェニル基であり、
 Z^1 が、 CH であり、
 Z^2 が、 CR^{Z2} （ R^{Z2} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。）で表される基であり、
 Z^3 が、 CH である、
上記〔１〕記載の化合物またはその塩。

〔１１〕 ７－メトキシ－ N －（（１ S ）－２－メトキシ－１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリド〔２，３－ b 〕ピラジン－４（１ H ）－カルボキサミドまたはその塩。

〔１２〕 N －（（１ S ）－１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－メトキシエチル）－７－メトキシ－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリド〔２，３－ b 〕ピラジン－４（１ H ）－カルボキサミドまたはその塩。

[13] 7-シクロプロピル-N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[14] 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[15] N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

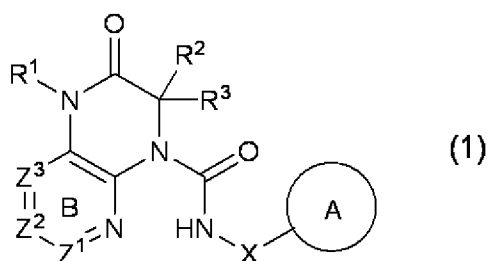
[16] 上記[1]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[17] ホスホジエステラーゼ2A阻害薬である、上記[16]記載の医薬。

[18] 統合失調症の予防または治療薬である、上記[16]記載の医薬。

[19] 式(1)：

[0019] [化3]



[0020] [式中、

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい

C₁₋₆アルキル基を示すか、または、R²およびR³は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、

Xは、結合手または置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を示し、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z¹は、CR^{Z1}（R^{Z1}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Z²は、CR^{Z2}（R^{Z2}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

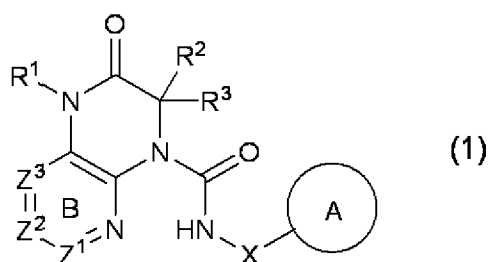
Z³は、CR^{Z3}（R^{Z3}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、ホスホジエステラーゼ2Aの阻害方法。

[20] 式(1)：

[0021] [化4]

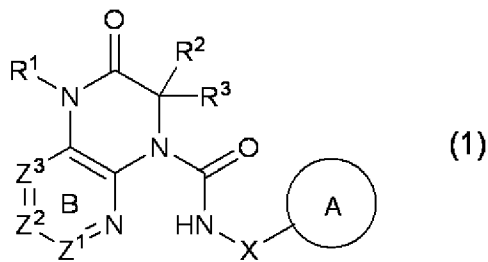


[0022] [式中、

R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、
 X は、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、
 A は、置換されていてもよい環状基を示し、
 Z^1 は、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、
 Z^2 は、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、
 Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、
 B は、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。]
で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、統合失調症の予防又は治療方法。
[21] 統合失調症の予防又は治療薬の製造のための、式(1)：

[0023]

[化5]



[0024] [式中、

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

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい

C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、

X は、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、

A は、置換されていてもよい環状基を示し、

Z^1 は、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Z^2 は、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

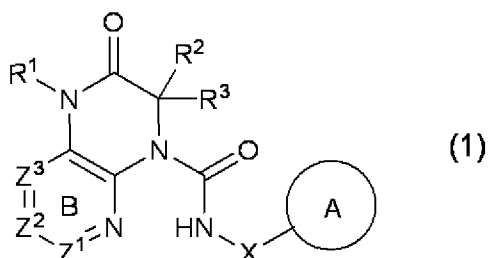
Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩の使用。

[22] 統合失調症の予防又は治療に使用するための、式(1)：

[0025] [化6]



[0026] [式中、

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

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、

Xは、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z^1 は、 CR^{Z1} (R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Z^2 は、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Z^3 は、 CR^{Z3} (R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換

されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩。

発明の効果

[0027] 本発明によれば、PDE2A選択的阻害作用を有し、統合失調症、アルツハイマー病などの予防・治療薬として有用な化合物を提供できる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]図1は、文脈的恐怖条件付け試験におけるMK-801誘発障害に対する試験化合物の改善効果を示すグラフである(試験例2)。

[0029] (発明の詳細な説明)

以下に、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0030] 本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよい C_{1-10} アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい C_{7-14} アラルキル」などが挙げられる。

[0031] 本明細書中の「 C_{1-10} アルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。本明細書中の「 C_{1-6} アルキル」としては、上記「 C_{1-10} アルキル」のうち、 C_{1-6} のものが挙げられる。本明細書中の「 C_{1-5} アルキル」としては、上記「 C_{1-10} アルキル」のうち、 C_{1-5} のものが挙げられる。

- [0032] 本明細書中の「 C_{2-10} アルケニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。本明細書中の「 C_{2-6} アルケニル」としては、上記「 C_{2-10} アルケニル」のうち、 C_{2-6} のものが挙げられる。
- [0033] 本明細書中の「 C_{2-10} アルキニル」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。本明細書中の「 C_{2-6} アルキニル」としては、上記「 C_{2-10} アルキニル」のうち、 C_{2-6} のものが挙げられる。
- [0034] 本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。
- [0035] 本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルケニル」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロペニル（例、2-シクロプロペン-1-イル）、シクロブテニル（例、2-シクロブテン-1-イル）、シクロペンテニル（例、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）などが挙げられる。
- [0036] 本明細書中の「 C_{6-14} アリール」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 C_{6-14} アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C_{6-14} アリールとしては、例えば、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。
- [0037] 本明細書中の「 C_{7-14} アラルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジル、フェネチル、1-メチル-2-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル

、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチルなどが挙げられる。

[0038] 本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「置換されていてもよい複素環-オキシ」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキルオキシ」などが挙げられる。

[0039] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

[0040] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

[0041] 本明細書中の「複素環-オキシ」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシが挙げられる。該複素環-オキシの好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

[0042] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

[0043] 本明細書中の「C₇₋₁₄アラルキルオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

[0044] 本明細書中の「置換されていてもよいスルファニル」としては、特に断りのない限り、例えば、「スルファニル」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル」、「置換されていてもよい複素環-スルファニル」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルファニル」、「置換されていても

よいC₇₋₁₄アラルキルスルファニル」などが挙げられる。

[0045] 本明細書中の「C₁₋₆アルキルスルファニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニルなどが挙げられる。

[0046] 本明細書中の「複素環-スルファニル」としては、後述の「複素環基」で置換されたスルファニルが挙げられる。該複素環-スルファニルの好適な例としては、テトラヒドロピラニルスルファニル、チアゾリルスルファニル、ピリジルスルファニル、ピラゾリルスルファニル、オキサゾリルスルファニル、チエニルスルファニル、フリルスルファニルなどが挙げられる。

[0047] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールスルファニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニルなどが挙げられる。

[0048] 本明細書中の「C₇₋₁₄アラルキルスルファニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルスルファニル、フェネチルスルファニルなどが挙げられる。

[0049] 本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは（i）5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、（ii）5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）などが挙げられる。

ロリル)、イミダゾリル(例: 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例: 1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例: 1-トリアゾリル、2-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリダジニル(例: 3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例: 3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例: 3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、インドリル(例: 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル(例: 1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾ[b]チエニル(例: 2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フリル(例: 2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)、キノリル(例: 2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例: 1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラゾロピリジニル(例: ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)などの芳香族複素環基;

例えば、ピロリジニル(例: 1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例: 2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例: 1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジル(例: ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル)、ピペラジニル(例: 1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル(例: 2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ)、チオモルホリニル(例: 2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、チオモルホリノ)、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

[0050] 本明細書中の「置換されていてもよい環状基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール」、「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル」、「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアル

ケニル」、「置換されていてもよい複素環基」などが挙げられる。

[0051] 本明細書中の「置換されていてもよい環」としては、特に断りのない限り、例えば、上記「置換されていてもよい環状基」に対応する置換されていてもよい環が挙げられる。

[0052] 本明細書中の「 C_{6-14} 芳香族炭化水素」としては、上記「 C_{6-14} アリール」に対応する環が挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルカン」としては、上記「 C_{3-8} シクロアルキル」に対応する環が挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルケン」としては、上記「 C_{3-8} シクロアルケニル」に対応する環が挙げられる。

本明細書中の「複素環」としては、上記「複素環基」に対応する環が挙げられる。

[0053] 本明細書中の「窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子および1ないし2個の窒素原子以外に、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし3個のヘテロ原子を含む含窒素芳香族複素環が挙げられる。具体的には、例えば、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環などが挙げられる。

[0054] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルーカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイルなどが挙げられる。

[0055] 本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0056] 本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが挙げられる。

[0057] 本明細書中の「 C_{6-14} アリールーカルボニル」としては、特に断りのない

限り、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

[0058] 本明細書中の「 C_{7-14} アラルキルーカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイルなどが挙げられる。

[0059] 本明細書中の「 C_{6-14} アリールオキシカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0060] 本明細書中の「 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0061] 本明細書中の「含窒素複素環カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニルなどが挙げられる。

[0062] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

[0063] 本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

[0064] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが挙げられる。

[0065] 本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルフィニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

[0066] 本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニルなどが挙げられる。

- [0067] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルキル」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。
- [0068] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルコキシ」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。
- [0069] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル」でモノー又はジ置換されたアミノが挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。
- [0070] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリールーアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール」でモノー又はジ置換されたアミノが挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。
- [0071] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-14} アラルキルーアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-14} アラルキル」でモノー又はジ置換されたアミノが挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。
- [0072] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキルーN- C_{6-14} アリールーアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル」及び上記「 C_{6-14} アリール」で置換されたアミノが挙げられる。例えば、N-メチルーN-フェニルアミノ、N-エチルーN-フェニルアミノなどが挙げられる。
- [0073] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキルーN- C_{7-14} アラルキルーアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル」及び上記「 C_{7-14} ア

ラルキル」で置換されたアミノが挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノなどが挙げられる。

[0074] 本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル-カルボニル」で置換されたアミノが挙げられる。例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなどが挙げられる。

[0075] 本明細書中の「モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」でモノー又はジ置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなどが挙げられる。

[0076] 本明細書中の「モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール」でモノー又はジ置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

[0077] 本明細書中の「モノー又はジ- C₃₋₈シクロアルキル-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₃₋₈シクロアルキル」でモノー又はジ置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイルなどが挙げられる。

[0078] 本明細書中の「モノー又はジ- C₇₋₁₄アラルキル-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₄アラルキル」でモノー又はジ置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、ベンジルカルバモイルなどが挙げられる。

[0079] 本明細書中の「N- C₁₋₆アルキル- N- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」および「C₆₋₁₄アリール」で置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、(n-ブチル)(フェニル)カルバモイルなどが挙げられる。

[0080] 本明細書中の「モノー又はジ- 5ないし7員複素環-カルバモイル」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノー又はジ置換さ

れたカルバモイルが挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

[0081] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル」でモノー又はジ置換されたスルファモイルが用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

[0082] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール」でモノー又はジ置換されたスルファモイルが用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

[0083] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-14} アラルキル-スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-14} アラルキル」でモノー又はジ置換されたスルファモイルが挙げられる。例えば、ベンジルスルファモイルなどが挙げられる。

[0084] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシなどが挙げられる。

[0085] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキレン」としては、特に断りのない限り、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$

、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ などが挙げられる。本明細書中の「 C_{1-5} アルキレン」としては、上記「 C_{1-6} アルキレン」のうち、 C_{1-5} のものが挙げられる。

[0086] 本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-10} （または C_{1-6} または C_{1-5} ）アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-10} （または C_{2-6} ）アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-10} （または C_{2-6} ）アルキニル」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン」としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) アミノ；
- (4) ニトロ；
- (5) シアノ；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基；
- (7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ；
- (8) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ；
- (9) モノー又はジ- C_{7-14} アラールキル-アミノ；

- (10) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ；
- (11) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-14}$ アラルキル-アミノ；
- (12) C_{3-8} シクロアルキル；
- (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
- (14) C_{1-6} アルキルスルファニル；
- (15) C_{1-6} アルキルスルフィニル；
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル；
- (17) エステル化されていてもよいカルボキシル；
- (18) C_{1-6} アルキル-カルボニル；
- (19) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル；
- (20) C_{6-14} アリール-カルボニル；
- (21) カルバモイル；
- (22) チオカルバモイル；
- (23) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル；
- (24) モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル；
- (25) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-カルバモイル；
- (26) モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル；
- (27) カルボキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ；
- (28) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから

選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ；

(29) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール；

(30) 複素環-オキシ；

(31) スルファモイル；

(32) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル；

(33) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル；

(34) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ；

(35) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；

(36) C₁₋₆アルコキシカルボニル；

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「C₁₋₁₀（またはC₁₋₆またはC₁₋₅）アルキル」、「C₂₋₆アルケニル」、「C₂₋₁₀（またはC₂₋₆）アルキニル」、「C₂₋₁₀（またはC₂₋₆）アルコキシ」、「C₁₋₆アルキルスルファニル」および「C₁₋₆アルキレン」が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0087] 本明細書中の「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル」、「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルケニル」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール」、「置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキル」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環ーオキシ」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキルオキシ」、「置換されていてもよい複素環ースルファニル」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルファニル」および「置換されていてもよいC₇₋₁₄アラルキルスルファニル」としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) アミノ；
- (4) ニトロ；
- (5) シアノ；
- (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；
- (7) 置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル；
- (8) 置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル；
- (9) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、モノー又はジ- C₁₋₆アルキルーアミノ、C₆₋₁₄アリール、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリールーアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ- C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルファニル、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、

エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール；

(10) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ；

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-14} アラルキルオキシ；

(12) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化さ

れていてもよい C_{1-6} アルキル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーアミノ、 C_{6-14} アリール、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル、スルファモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル及びモノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基；

- (13) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーアミノ；
- (14) モノー又はジ- C_{6-14} アリールーアミノ；
- (15) モノー又はジ- C_{7-14} アラルキルーアミノ；
- (16) $N-C_{1-6}$ アルキルー $N-C_{6-14}$ アリールーアミノ；
- (17) $N-C_{1-6}$ アルキルー $N-C_{7-14}$ アラルキルーアミノ；
- (18) C_{3-8} シクロアルキル；
- (19) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
- (20) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル；
- (21) C_{1-6} アルキルスルフィニル；
- (22) C_{1-6} アルキルスルホニル；
- (23) エステル化されていてもよいカルボキシル；
- (24) C_{1-6} アルキルーカルボニル；
- (25) C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル；
- (26) C_{6-14} アリールーカルボニル；
- (27) カルバモイル；
- (28) チオカルバモイル；
- (29) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル；
- (30) モノー又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル；
- (31) $N-C_{1-6}$ アルキルー $N-C_{6-14}$ アリールーカルバモイル；

- (32) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル；
- (33) スルファモイル；
- (34) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル；
- (35) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル；
- (36) カルボキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ；
- (37) 複素環-オキシ；
- (38) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；
- (39) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{3-8} シクロアルキル」、「 C_{3-8} シクロアルケニル」、「 C_{6-14} アリール」、「 C_{7-14} アラルキル」、「複素環基」、「複素環-オキシ」、「 C_{6-14} アリールオキシ」、「 C_{7-14} アラルキルオキシ」、「複素環-スルファニル」、「 C_{6-14} アリールスルファニル」および「 C_{7-14} アラルキルスルファニル」が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0088] 本明細書中の「置換されていてもよいアミノ」としては、特に断りのない限り、

- (1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；
- (2) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；
- (3) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；
- (4) 置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル；
- (5) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール；
- (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
- (7) 置換されていてもよいアシル；
- (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (9) スルファモイル；

(10) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル；

(11) モノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル；

などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノが挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ」が2個の置換基で置換されたアミノである場合、これらの置換基は同一でも異なってもよく、また、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

[0089] 本明細書中の「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、特に断りのない限り、「置換されていてもよいアミノ」部分が上記「置換されていてもよいアミノ」であるものが挙げられる。

[0090] 本明細書中の「置換されていてもよいアシル」としては、特に断りのない限り、式： $-COR^{18}$ 、 $-CO-OR^{18}$ 、 $-SO_2R^{18}$ 、 $-SOR^{18}$ 、 $-PO(OR^{18})(OR^{19})$ 、 $-CO-NR^{18a}R^{19a}$ 及び $-CS-NR^{18a}R^{19a}$ [式中、 R^{18} および R^{19} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^{18a} および R^{19a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^{18a} および R^{19a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。] で表される基などが挙げられる。

[0091] R^{18a} および R^{19a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原

子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

[0092] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-14} アラルキルなどが挙げられる。置換基が 2 個存在する場合、これら置換基は同一でも異なってもよい。

[0093] 「置換されていてもよいアシル」の好適な例としては、

ホルミル；

カルボキシル；

カルバモイル；

C_{1-6} アルキル-カルボニル；

C_{1-6} アルコキシー-カルボニル；

C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル；

C_{6-14} アリール-カルボニル；

C_{7-14} アラルキル-カルボニル；

C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル；

C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル；

モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル；

モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル；

モノ-又はジ- C_{3-8} シクロアルキル-カルバモイル；

モノ-又はジ- C_{7-14} アラルキル-カルバモイル；

C_{1-6} アルキルスルホニル；

ニトロで置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル；

含窒素複素環-カルボニル；

C_{1-6} アルキルスルフィニル；

C_{6-14} アリールスルフィニル；

チオカルバモイル；

スルファモイル；

モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル；

モノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル；

モノー又はジ- C_{7-14} アラルキルースルファモイル；

などが挙げられる。

[0094] 以下に、式（１）中の各記号の定義について詳述する。

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

R^1 は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

R^1 は、より好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキル基（好ましくはメチル）である。

R^1 は、特に好ましくは、水素原子である。

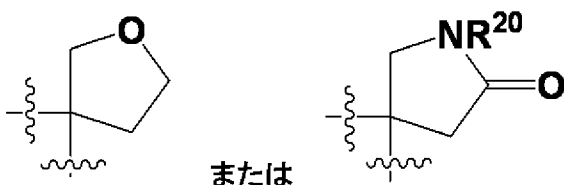
[0095] R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していてもよい。

R^2 および R^3 は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^2 および R^3 は、より好ましくは、共に水素原子である。

R^2 および R^3 が隣接する炭素原子とともに形成する「置換されていてもよい環」としては、

[0096] [化7]



[0097] [式中、 R^{20} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

で表される環などが挙げられる。

R^2 および R^3 が隣接する炭素原子とともに形成する「置換されていてもよい環」の「環」の置換基としては、上記「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」が有する置換基と同様のものが挙げられる。

[0098] Xは、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示す。

Xで示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{1-6} アルキレン基」としては、 C_{1-5} アルキレン基が好ましく、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ がより好ましい。

別の態様として、Xで示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{1-6} アルキレン基」としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ または $-CH_2CH_2-$ がより好ましい。

さらに別の態様として、Xで示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{1-6} アルキレン基」としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ がより好ましい。

Xは、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは置換されていてもよい C_{1-5} アルキレン基）である。

Xは、より好ましくは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) カルバモイル、
- (4) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、
- (5) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、
- (6) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、
- (7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーアミノ（例、ジメチルアミノ）、

- (8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、
- (9) ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル（例、フェニル）、および
- (10) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の芳香族複素環基）（例、ピリジル、イソキサゾリル、ピラゾリル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、 C_{1-5} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である）である。

別の態様として、Xは、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) アミノ、
- (4) シアノ、
- (5) カルバモイル、
- (6) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、
- (7) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
- (ii) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、
- (8) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、
- (9) C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、
- (10) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、
- (11) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）、

${}_2\text{CH}_3)_2$ ）—または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である）または結合手である。

さらに別の態様として、Xは、より好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)アミノ、

(4)シアノ、

(5)カルバモイル、

(6)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、

(7)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(8) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、

(9) C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、

(10) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、

(11)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）、

(12) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(13)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、

(ii)ヒドロキシ、および

(iii)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール

（例、フェニル）、

(14)(i) C_{1-6} アルキル（例、メチル）、

(ii)ヒドロキシ、および

(iii)オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4 ないし 10 員の複素環基）（例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、トリアゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル）、

(15) C_{3-8} シクロアルキルオキシ（例、シクロペンチルオキシ）、

(16) ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよい）複素環-オキシ（例、ピリジルオキシ）、

(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ）、

(18) C_{1-6} アルキル（ジアリール）シリルオキシ（例、tert-ブチル（ジフェニル）シリルオキシ）、

(19) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル）、および

(20) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル）

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは CH_2- 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ である）ある。

X は、さらに好ましくは、

(1) ヒドロキシ、および

(2) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、 C_{1-5} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH(CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である）である。

[0099] A は、置換されていてもよい環状基を示す。

A で示される「置換されていてもよい環状基」は、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル」、または「置換されていても

よい複素環基」を示す。当該「環状基」は縮合していてもよく、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素、 C_{3-8} シクロアルカン、 C_{3-8} シクロアルケン、複素環などと縮合していてもよい。

Aで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、好ましくは、 C_{6-14} アリール基または5または6員の芳香族複素環基であり、より好ましくは、 C_{6-10} アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり、さらに好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリルまたはピラゾリルであり、特に好ましくは、フェニルである。

Aは、好ましくは、それぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、置換されていてもよいフェニル基である。

Aは、より好ましくは、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (2)ヒドロキシ、
- (3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、
- (5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、
- (6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、および
- (7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の複素環基）（例、ピラゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）
から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-1}

。アリール基または5または6員の芳香族複素環基（好ましくは、 C_{6-10} アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリルまたはピラゾリルであり、特に好ましくは、フェニルである）である。

別の態様として、Aは、より好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(6)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）、

(7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）、

(8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、および

(9)オキソ

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基、4ないし10員の複素環基または C_{3-8} シクロアルキル基（好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、

イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾ
[1, 2-a]ピリジル、ベンゾジオキサソリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピ
リジル、ジヒドロイソインドリルまたはシクロプロピルであり、より好まし
くは、フェニルである）である。

さらに別の態様として、Aは、より好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子
（例、フッ素原子）で置換されていてもよい）C₁₋₆アルキル（例、メチル、
エチル、イソプロピル）、

(4)C₂₋₆アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)C₃₋₈シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ
（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(6)C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、

(7)1ないし3個のC₁₋₆アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複
素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラ
ゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テト
ラヒドロピラニル）、および

(8)C₃₋₈シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₀
アリール基または5ないし10員の芳香族複素環基（好ましくは、フェニル
、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル
、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
ルまたはピラゾロ[1, 5-a]ピリジルであり、より好ましくは、フェニ
ルである）である。

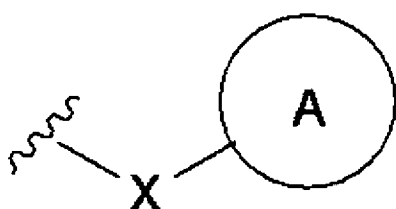
さらに別の態様として、Aは、より好ましくは、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2)ヒドロキシ、
- (3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、
- (5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
- (ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、
- (6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、
- (7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）、および
- (8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基（好ましくは、フェニルである）である。

Aは、特に好ましくは、

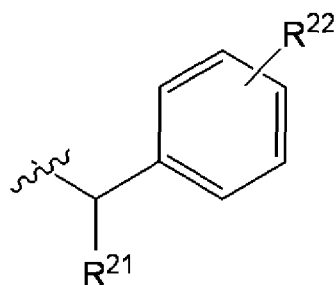
- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
- (2)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）である。

[0100] [化8]



[0101] で表される基の好適な具体例としては、

[0102] [化9]



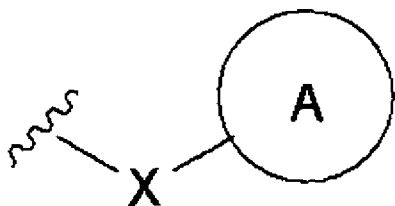
[0103] [式中、

R^{21} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、カルバモイル基またはシアノ基を示し、

R^{22} は、水素原子または置換基を示す。]

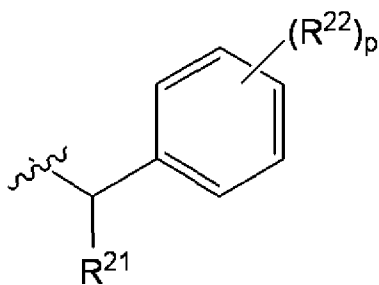
で表される基である。

[0104] [化10]



[0105] で表される基の別の好適な具体例としては、

[0106] [化11]



[0107] [式中、

R^{21} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、カルバモイル基、シアノ基または置換されていてもよい複素環基を示し、

R^{22} は、水素原子または置換基を示し、

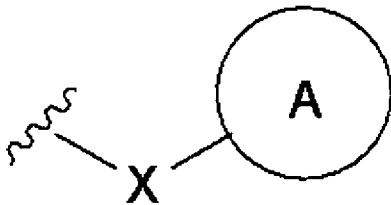
pは、1ないし5の整数を示す。]

で表される基である。

R^{22} で示される「置換基」は、Aで示される「置換されていてもよい環状基」の「置換基」に該当する。

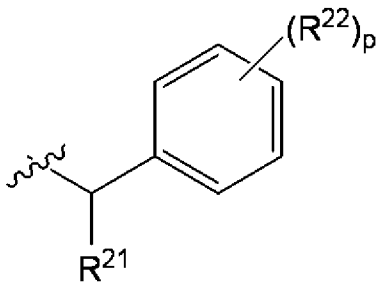
別の態様として、

[0108] [化12]



[0109] で表される基の別の好適な具体例としては、

[0110] [化13]



[0111] [式中、

R^{21} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、置換されていてもよい複素環基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し、

R^{22} は、水素原子または置換基を示し、

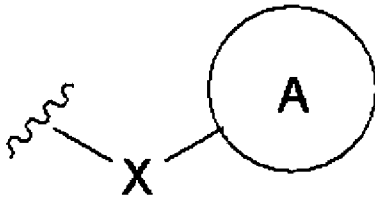
pは、1ないし5の整数を示す。]

で表される基である。

R^{22} で示される「置換基」は、Aで示される「置換されていてもよい環状基」の「置換基」に該当する。

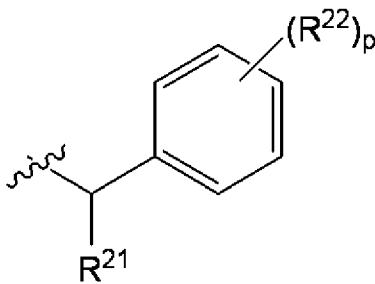
[0112]

[化14]



[0113] で表される基は、より好ましくは、

[0114] [化15]



[0115] [式中、

 R^{21} は、

(1)シアノ

(2)カルバモイル

(3)(i)ヒドロキシ、

(ii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、(iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)、(iv) C_{1-6} アルキルスルファニル (例、メチルスルファニル)、および(v) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル)、(4) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、または(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、5または6員の芳香族複素環基) (例、ピリジル、イソキサゾリル、ピラゾリル)

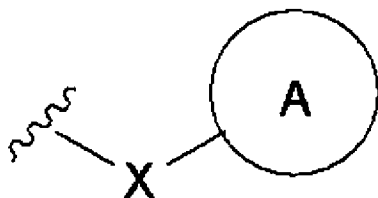
であり、

 R^{22} は、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (2)ヒドロキシ、
- (3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、
- (5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 (ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、
- (6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、または
- (7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の複素環基）（例、ピラゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）
 であり、
 p は1ないし3の整数である。]
- である。

別の態様として、

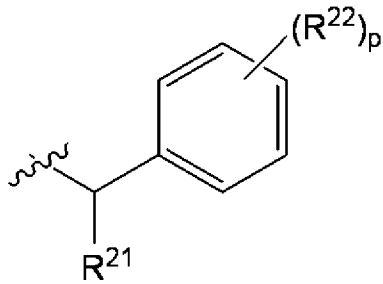
[0116] [化16]



[0117] で表される基は、より好ましくは、

[0118]

[化17]



[0119] [式中、

R²¹は、

(1)シアノ、

(2)カルバモイル、

(3)モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、

(4)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii)ヒドロキシ、

(iii)アミノ、

(iv)シアノ、

(v) C₃₋₈シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(vi)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ)から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、(vii) C₃₋₈シクロアルキルオキシ (例、シクロペンチルオキシ)、(viii)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-アミノ (例、ジメチルアミノ)

、

(ix) C₁₋₆アルキルスルファニル (例、メチルスルファニル)、(x) C₁₋₆アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル)、(xi) C₁₋₆アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(xii)カルバモイル、

(xiii) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル)、

(xiv) (a) ヒドロキシ、および

(b) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (例、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル)、

(xv) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ)、

(xvi) C_{1-6} アルキル (ジアリール) シリルオキシ (例、tert-ブチル (ジフェニル) シリルオキシ)、および

(xvii) ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、臭素原子) で置換されていてもよい) 複素環-オキシ (例、ピリジルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル)、

(5) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(6) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、4 ないし 6 員の複素環基) (例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル)、

(7) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル)、

(8) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル)、または

(9) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、および

(ii) ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)

であり、

$R^{2,2}$ は、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、

(7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）、または

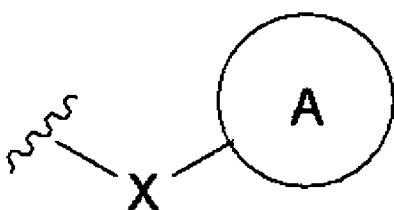
(8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

であり、

p は、1ないし3の整数である。]

である。

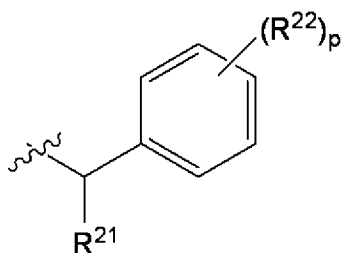
[0120] [化18]



[0121] で表される基は、さらに好ましくは、

[0122]

[化19]



[0123] [式中、

R^{21} は、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）であり、

R^{22} は、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または

(2)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）であり、

p は1ないし2の整数である。]

で表される基である。

[0124] Z^1 は、 CR^{Z1} （ R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはシアノ基を示す。）で表される基、または窒素原子を示す。

別の態様として、 Z^1 は、 CR^{Z1} （ R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示す。

Z^1 は、好ましくは、 CR^{Z1} （ R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基またはシアノ基である。）で表され

る基である。

別の態様として、 Z^1 は、好ましくは、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよい環状基である。) で表される基であり、より好ましくは、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。) で表される基である。

Z^1 は、より好ましくは、

CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子 (例、塩素原子)、
- (3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)、

- (4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、
- (5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または
- (6)シアノ基

である。)

で表される基である。

別の態様として、 Z^1 は、より好ましくは、

CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子 (例、塩素原子)、
- (3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(6) シアノ基、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(8) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、5 または 6 員の複素環基) (例、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル)、または

(9) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。)

で表される基である。

Z^1 は、さらに好ましくは、

CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子である。) で表される基である。

[0125] Z^2 は、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示す。

Z^2 は、好ましくは、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基である。) で表される基である。

Z^2 は、より好ましくは、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、シアノ基、置換されていてもよい C_{6-14}

アリール基、または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。)で表される基である。

Z^2 は、特に好ましくは、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、臭素原子、ヨウ素原子)、

(3)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5)シアノ基、

(6) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(7) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。)

で表される基である。

Z^2 の好ましい別の態様は、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基である。)で表される基である。

別の態様として、 Z^2 は、好ましくは、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基である。)で表される基、または窒素原子である。

Z^2 のより好ましい別の態様は、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。)で表される基である。

別の態様として、 Z^2 は、より好ましくは、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。)で表される基、または窒素原子である。

Z^2 の特に好ましい別の態様は、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1)水素原子、
 - (2)ハロゲン原子 (例、臭素原子、ヨウ素原子)、
 - (3)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、
 - (4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、
 - (6)シアノ基、
 - (7) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または
 - (8) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
- である。)

で表される基である。

別の態様として、 Z^2 は、特に好ましくは、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、
- (3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および
(ii)ヒドロキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

- (4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、
- (5) ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、
- (6) シアノ基、
- (7) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
- (8) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または
- (9) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (例、アゼチジニル、ピラゾリル) である。)

で表される基、または窒素原子である。

Z^2 は、最も好ましくは、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または
- (2) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) である。)

で表される基である。

別の態様として、 Z^2 は、最も好ましくは、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。) で表される基である。

別の態様として、 Z^2 は、最も好ましくは、

CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、
- (2) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または
- (3) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である。)

で表される基である。

[0126] Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示す。

別の態様として、 Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子である。

Z^3 は、好ましくは、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。)で表される基、または窒素原子である。

別の態様として、 Z^3 は、好ましくは、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基である。)で表される基、または窒素原子である。

Z^3 は、より好ましくは、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である。)で表される基、または窒素原子である。

別の態様として、 Z^3 は、より好ましくは、

CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、

(1)水素原子、

(2) 1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または

(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)

である。)で表される基、または窒素原子である。

Z^3 は、さらに好ましくは、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子である。)で表され

る基である。

[0127] Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。

Bは、好ましくは、窒素原子を1ないし2個含有する6員の含窒素芳香族複素環である。

Bは、より好ましくは、ピリジン環またはピラジン環である。

別の態様として、Bは、より好ましくは、ピリジン環、ピリミジン環またはピラジン環である。

Bは、特に好ましくは、ピリジン環である。

[0128] 化合物(1)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A-1]

R¹が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R²およびR³が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

Xが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基（好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₅アルキレン基）であり；

Aが、それぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₀アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり；

Z¹が、C R^{Z1}（R^{Z1}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基またはシアノ基である。）で表される基であり；

Z²が、C R^{Z2}（R^{Z2}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、シアノ基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基である。）で表される基であり；

Z³が、C R^{Z3}（R^{Z3}は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。）で表される基、または窒素原子であり；

Bが、窒素原子を1ないし2個含有する6員の含窒素芳香族複素環である；
化合物(1)。

[0129] [化合物 A-2]

R¹が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R²およびR³が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

Xが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基（好ましくは置換されていてもよいC₁₋₅アルキレン基）であり；

Aが、それぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₀アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり；

Z¹が、CR^{Z1}（R^{Z1}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基またはシアノ基である。）で表される基であり；

Z²が、CR^{Z2}（R^{Z2}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、または置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基である。）で表される基であり；

Z³が、CR^{Z3}（R^{Z3}は、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。）で表される基、または窒素原子であり；

Bが、窒素原子を1ないし2個含有する6員の含窒素芳香族複素環である；
化合物（1）。

[0130] [化合物 A-3]

R¹が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R²およびR³が、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

Xが、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基（好ましくは置換されていてもよいC₁₋₅アルキレン基）であり；

Aが、それぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₀アリール基、4ないし10員の複素環基またはC₃₋₈シクロアルキル基であり；

Z^1 が、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基またはシアノ基である。) で表される基であり；
 Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。) で表される基、または窒素原子であり；
 Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。) で表される基、または窒素原子であり；
 B が、窒素原子を1ないし2個含有する6員の含窒素芳香族複素環である；
化合物(1)。

[0131] [化合物A-4]

R^1 が、水素原子であり、
 R^2 および R^3 が、ともに水素原子であり、
 X が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり、
 A が、置換されていてもよいフェニル基であり、
 Z^1 が、 CH であり、
 Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。) で表される基であり、
 Z^3 が、 CH である、
化合物(1)。

[0132] [化合物B-1]

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；
 R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；
 X が、
(1)ヒドロキシ、

- (2)シアノ、
- (3)カルバモイル、
- (4) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、
- (5) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、
- (6) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、
- (7)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）、
- (8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、
- (9)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）、および
- (10) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の芳香族複素環基）（例、ピリジル、イソキサゾリル、ピラゾリル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは C_{1-5} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である）であり；

Aが、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (2)ヒドロキシ、
- (3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、
- (5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
- (ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

(例、メトキシ)、

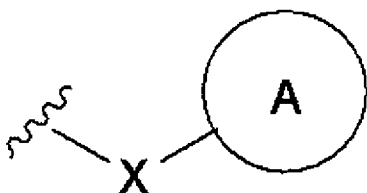
(6) C_{6-14} アリール (例、フェニル)、および

(7) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、5または6員の複素環基) (例、ピラゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基または5または6員の芳香族複素環基 (好ましくは、 C_{6-10} アリール基または5または6員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリルまたはピラゾリルであり、特に好ましくは、フェニルである) であり；

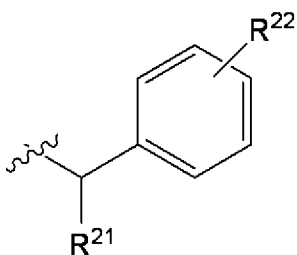
[好ましくは、

[0133] [化20]



[0134] で表される基は、

[0135] [化21]



[0136] [式中、

R^{21} は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、カルバモイル基またはシアノ基を、

R^{22} は、水素原子または置換基を示す。]

で表される基である。]

Z^1 が、 CR^{Z1} (R^{Z1} は、

- (1)水素原子、
 - (2)ハロゲン原子（例、塩素原子）、
 - (3)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 (ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または
 - (6)シアノ基

である。) で表される基であり；

Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子（例、臭素原子、ヨウ素原子）、
- (3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル）、
- (4) C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、
- (5)シアノ基、
- (6) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、または
- (7) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

である。)

で表される基であり；

Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。) で表される基、または窒素原子であり；

B が、ピリジン環またはピラジン環である；

化合物 (1)。

[0137] [化合物 B-2]

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル）であり；

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；

Xが、

(1)ヒドロキシ、

(2)シアノ、

(3)カルバモイル、

(4) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、

(5) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、

(6) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、

(7)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）、

(8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(9)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）、および

(10)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の芳香族複素環基）（例、ピリジル、イソキサゾリル、ピラゾリル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは C_{1-5} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である）であり；

Aが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパ-1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、

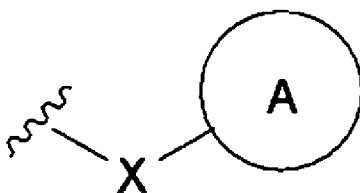
(6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、および

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5 または 6 員の複素環基）（例、ピラゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基または 5 または 6 員の芳香族複素環基（好ましくは、 C_{6-10} アリール基または 5 または 6 員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリルまたはピラゾリルであり、特に好ましくは、フェニルである）であり；

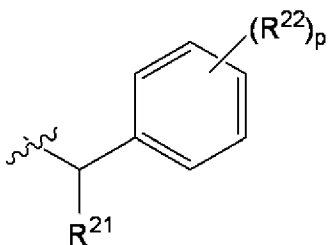
[好ましくは、

[0138] [化22]



[0139] で表される基が、

[0140] [化23]



[0141] [式中、

R^{21} は、

(1)シアノ

(2)カルバモイル

(3)(i)ヒドロキシ、

(ii) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、

(iii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、および

(v) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル）、

(4) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、または

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の芳香族複素環基）（例、ピリジル、イソキサゾリル、ピラゾリル）

であり、

R^{22} は、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、

(6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、または

(7) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5または6員の複素環基）（例、ピラゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）

であり、

p は、1ないし3の整数である。]

で表される基である。]、

Z^1 が、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または

(6)シアノ基

である。) で表される基であり；

Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、臭素原子、ヨウ素原子)、

(3)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子

(例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(6)シアノ基、

(7) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、または

(8) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。)

で表される基であり；

Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で

ある。) で表される基、または窒素原子であり；

Bが、ピリジン環またはピラジン環である；

化合物（1）。

[0142] [化合物B-3]

R¹が、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（好ましくはメチル）であり；

R²およびR³が、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（好ましくはメチル）であり；

Xが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)アミノ、

(4)シアノ、

(5)カルバモイル、

(6)モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、

(7)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(8) C₁₋₆アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、

(9) C₁₋₆アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、

(10) C₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、

(11)モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）、

(12) C₃₋₈シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(13)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、

(ii)ヒドロキシ、および

(iii)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい）C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール
(例、フェニル)、

(14)(i) C_{1-6} アルキル (例、メチル)、

(ii) ヒドロキシ、および

(iii) オキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、4 ないし 10 員の複素環基) (例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、トリアゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル)、

(15) C_{3-8} シクロアルキルオキシ (例、シクロペンチルオキシ)、

(16) ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、臭素原子) で置換されていてもよい) 複素環-オキシ (例、ピリジルオキシ)、

(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ)、

(18) C_{1-6} アルキル (ジアリール) シリルオキシ (例、tert-ブチル (ジフェニル) シリルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル)、および

(20) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基 (好ましくは C_{1-6} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(C(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ または $-CH_2CH_2-$ である) または結合手であり;

A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2) ヒドロキシ、

(3) ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子

(例、フッ素原子)で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル(例、プロパー 1-エン-2-イル)、

(5)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル(例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(6)ハロゲン化されていてもよい(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール(例、フェニル)、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル(例、メチル)で置換されていてもよい複素環基(好ましくは、4 ないし 6 員の複素環基)(例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル)、

(8) C_{3-8} シクロアルキル(例、シクロプロピル)、および

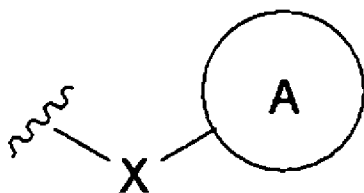
(9)オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基、4 ないし 10 員の複素環基または C_{3-8} シクロアルキル基(好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾジオキサソリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、ジヒドロイソインドリルまたはシクロプロピルであり、より好ましくは、フェニルである)であり；

[好ましくは、

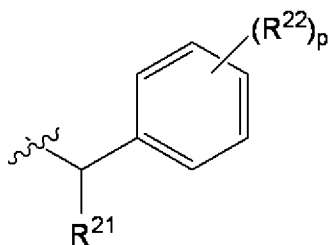
[0143]

[化24]



[0144] で表される基が、

[0145] [化25]



[0146] [式中、

 R^{21} は、

(1)シアノ、

(2)カルバモイル、

(3)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル)、

(4)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii)ヒドロキシ、

(iii)アミノ、

(iv)シアノ、

(v) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(vi)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、(vii) C_{3-8} シクロアルキルオキシ (例、シクロペンチルオキシ)、(viii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ (例、ジメチルアミノ)

、

(ix) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、
(x) C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、
(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、
(xii)カルバモイル、
(xiii)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル）、

(xiv)(a)ヒドロキシ、および

(b)オキソ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（例、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル）、

(xv) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ）、

(xvi) C_{1-6} アルキル（ジアリール）シリルオキシ（例、tert-ブチル（ジフェニル）シリルオキシ）、および

(xvii)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよい）複素環-オキシ（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル）、

(5) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(6) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル）、

(7) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル）、

(8) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル）、
または

(9)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、

(ii)ヒドロキシ、

(iii)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）

であり、

R^{22} は、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(6) C_{6-14} アリール（例、フェニル）、

(7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）、または

(8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

であり、

p は、1ないし3の整数である。]

で表される基である。]、

Z^1 が、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(6)シアノ基、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい

C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(8) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複

素環基 (好ましくは、5 または 6 員の複素環基) (例、ピラゾリル、チエニ

ル、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒド

ロピラニル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル)、または

(9) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。) で表される基であり;

Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii)ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (

例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子

(例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メト

キシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(6)シアノ基、

(7) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(8) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または

(9) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (例、アゼチジニル、ピラゾリル)

である。)

で表される基、または窒素原子であり;

Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、

(1) 水素原子、

(2) 1 ないし 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または

(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)

である。) で表される基、または窒素原子であり;

B が、ピリジン環、ピリミジン環またはピラジン環である;

化合物 (1)。

[0147] [化合物 B-4]

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (好ましくはメチル) であり;

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (好ましくはメチル) であり;

X が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2) ヒドロキシ、

(3) アミノ、

(4) シアノ、

(5) カルバモイル、

(6) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル

、ジメチルカルバモイル)、

(7)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ

(例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(8)C₁₋₆アルキルスルファニル(例、メチルスルファニル)、

(9)C₁₋₆アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル)、

(10)C₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、

(11)モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ(例、ジメチルアミノ)、

(12)C₃₋₈シクロアルキル(例、シクロプロピル)、

(13)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、

(ii)ヒドロキシ、および

(iii)ハロゲン化されていてもよい(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール(例、フェニル)、

(14)(i)C₁₋₆アルキル(例、メチル)、

(ii)ヒドロキシ、および

(iii)オキソ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基(好ましくは、4ないし10員の複素環基)(例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、トリアゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル)、

(15)C₃₋₈シクロアルキルオキシ(例、シクロペンチルオキシ)、

(16)ハロゲン化されていてもよい(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子(例、臭素原子)で置換されていてもよい)複素環-オキシ(例、ピリジルオキシ)、

(17) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ）、

(18) C_{1-6} アルキル（ジアリール）シリルオキシ（例、tert-ブチル（ジフェニル）シリルオキシ）、

(19) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル）、および

(20) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル）

から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_2CH_3)_2)-$ または $-CH_2CH_2-$ である）または結合手であり；

Aが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(4) C_{2-6} アルケニル（例、プロパー1-エン-2-イル）、

(5)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(6)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）、

(7)1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4ないし6員の複素環基）（例、アゼチジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル）、

(8) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、および

(9) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基、4 ないし 10 員の複素環基または C_{3-8} シクロアルキル基（好ましくは、フェニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、ベンゾジオキサリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、ジヒドロイソインドリルまたはシクロプロピルであり、より好ましくは、フェニルである）であり；

Z^1 が、 CR^{Z^1} （ R^{Z^1} は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(3) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C_{6-14} アリール（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、

(4) C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、

(5) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(6) シアノ基、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(8) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、5 または 6 員の複素環基）（例、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル）、または

(9) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

である。）で表される基であり；

Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

- (1)水素原子、
- (2)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、
- (3)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
(ii)ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

- (4) C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル）、

- (5)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子

（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

- (6)シアノ基、

- (7) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

- (8) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または

- (9) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（例、アゼチジニル、ピラゾリル）

である。）

で表される基、または窒素原子であり；

Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、

- (1)水素原子、
- (2) 1 ないし 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、
- (3) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または
- (4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）

である。）で表される基、または窒素原子であり；

Bが、ピリジン環、ピリミジン環またはピラジン環である；

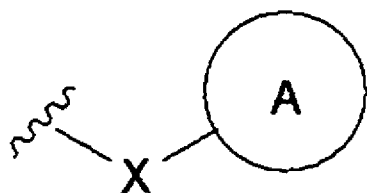
化合物（1）。

[0148] [化合物 B-5]

R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル）であり；

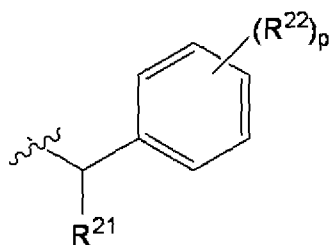
R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル）であり；

[0149] [化26]



[0150] で表される基が、

[0151] [化27]



[0152] [式中、

R^{21} は、

- (1) シアノ、
- (2) カルバモイル、
- (3) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、
- (4) (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) アミノ、
 (iv) シアノ、
 (v) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、
 (vi) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 (b) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

(vii) C_{3-8} シクロアルキルオキシ（例、シクロペンチルオキシ）、

(viii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ（例、ジメチルアミノ）

、

(ix) C_{1-6} アルキルスルファニル（例、メチルスルファニル）、

(x) C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル）、

(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）、

(xii) カルバモイル、

(xiii) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル）、

(xiv) (a) ヒドロキシ、および

(b) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（例、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロイソインドリル）、

(xv) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ）、

(xvi) C_{1-6} アルキル（ジアリール）シリルオキシ（例、tert-ブチル（ジフェニル）シリルオキシ）、および

(xvii) ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよい）複素環-オキシ（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル）、

(5) C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(6) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、4 ないし 6 員の複素環基）（例、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル）、

(7) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル)、

(8) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル)、
または

(9)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、および

(ii)ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール
(例、フェニル)

であり、

R^{22} は、

(1)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2)ヒドロキシ、

(3)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子
(例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル (例、メチル、
イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル (例、プロパー 1-エン-2-イル)、

(5)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ
(例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(6) C_{6-14} アリール (例、フェニル)、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複
素環基 (好ましくは、4 ないし 6 員の複素環基) (例、アゼチジニル、ピラ
ゾリル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾリル、ジヒドロピラニル、テト
ラヒドロピラニル)、または

(8) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル)

であり、

p は、1 ないし 3 の整数である。]

で表される基である。]、

Z^1 が、 CR^{Z^1} (R^{Z^1} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、塩素原子)、

(3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(6)シアノ基、

(7) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい

C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(8) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複

素環基 (好ましくは、5 または 6 員の複素環基) (例、ピラゾリル、チエニ

ル、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ジヒドロピラニル、テトラヒド

ロピラニル、テトラヒドロピリジル、ピペリジル)、または

(9) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。) で表される基であり;

Z^2 が、 CR^{Z^2} (R^{Z^2} は、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(3)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii)ヒドロキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(4) C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(5)ハロゲン化されていてもよい (好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子

(例、フッ素原子) で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メト

キシ、エトキシ、イソプロポキシ)、

(6)シアノ基、

(7) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(8) C_{3-8} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、または

(9) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい複素環基 (例、アゼチジニル、ピラゾリル)

である。)

で表される基、または窒素原子であり;

Z^3 が、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、

(1)水素原子、

(2) 1 ないし 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、または

(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)

である。) で表される基、または窒素原子であり;

B が、ピリジン環、ピリミジン環またはピラジン環である;

化合物 (1)。

[0153] [化合物 C-2]

R^1 が、水素原子であり;

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり;

X が、

(1)ヒドロキシ、および

(2) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基 (好ましくは、 C_{1-5} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH(CH_3)-$ または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である) であり;

A が、

(1)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）であり；

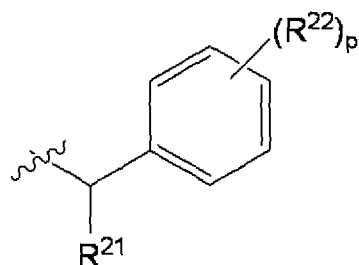
[好ましくは、

[0154] [化28]



[0155] で表される基が、

[0156] [化29]



[0157] [式中、

R^{21} は、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）であり、

R^{22} は、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または

(2) ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）であり、

p は 1 ないし 2 の整数である。]

で表される基であり；

Z^1 が、CH であり；

Z^2 が、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、

- (1) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、または
 (2) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
 である。）

で表される基であり；

Z^3 が、 CH であり；

B が、ピリジン環である；

化合物（1）。

[0158] [化合物C-3]

R^1 が、水素原子であり；

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；

X が、

(1)ヒドロキシ、および

(2) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン
 基（好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基、より好ましくは、 $-CH(CH_3)-$
 または $-CH(CH(CH_3)_2)-$ である）であり；

A が、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい
 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、 C_{6-10} アリー
 ル基（例、フェニル）であり；

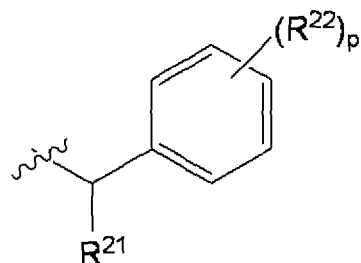
[好ましくは、

[0159] [化30]



[0160] で表される基が、

[0161] [化31]



[0162] [式中、

R^{21} は、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基（例、メチル、イソプロピル）であり、

R^{22} は、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または

(2)ハロゲン化されていてもよい（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい） C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）であり、

p は1ないし2の整数である。]

で表される基であり；

Z^1 が、 CH であり；

Z^2 が、 CR^{Z2} （ R^{Z2} は、

(1) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(2) C_{3-8} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または

(3) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。）

で表される基であり；

Z^3 が、 CH であり；

B が、ピリジン環である；

化合物（1）。

[0163] 化合物（1）の具体例としては、例えば、実施例1～280の化合物が挙げられる。

[0164] 式（1）で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム

塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0165] 金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

[0166] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0167] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

[0168] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

[0169] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

[0170] 上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

[0171] 化合物(1)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物(1)に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。

[0172] 化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例えば、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボ

ニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物) ; 化合物 (1) のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (1) のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物) ; 化合物 (1) のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物 (例えば、化合物 (1) のカルボキシル基が C_{1-6} アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物) ; などが挙げられ、なかでも化合物 (1) のカルボキシル基がメチル、エチル、*tert*-ブチルなどの C_{1-6} アルキルでエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (1) から製造することができる。

[0173] また、化合物 (1) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (1) に変化するものであってもよい。

[0174] 以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のない限り、前記と同義を示す。反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (1) の塩と同様なものが挙げられる。

[0175] また、各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することもできる。

[0176] 以下、本発明の化合物の製造法について述べる。

化合物（１）（以下に詳述する反応式１中の化合物（１a）、化合物（１b））は、自体公知の方法、例えば、反応式１から反応式７で示される製造法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

以下の各製造法において、化合物（１）の製造に用いられる各原料化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、化合物（１）の塩と同様のものが挙げられる。

[0177] 化合物（１）の製造に用いられる各原料化合物は、反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、それ自体が公知の手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、クロマトグラフィーなどの分離手段により精製することができる。上記再結晶に用いられる溶媒としては、例えば、水、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、有機酸類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独あるいは二種以上の溶媒を適当な割合、例えば、１：１～１：１０の割合で混合して用いてもよい。また、式中の化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法、またはそれに準じた方法で製造したものを用いることもできる。

[0178] 化合物（１）および化合物（１）の製造中間体が、変換可能な官能基（例えば、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、メルカプト基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基、スルホ基、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、シアノ基、アミノカルボニル基、ボリル基等）を有する場合、これらの官能基を自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって変換することにより、種々の化合物を製造することができる。

カルボキシ基は、例えば、エステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換反応等の反応により変換可能である。

アミノ基は、例えば、アミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化

、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。

ヒドロキシ基は、例えば、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、フッ素化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。

カルボニル基は、例えば、還元、酸化、フッ素化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。

メルカプト基は、例えば、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。

C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル基、またはC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル基は、例えば、還元、加水分解等の反応により変換可能である。

スルホ基は、例えば、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。

ハロゲン原子は、例えば、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基は、例えば、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

シアノ基は、例えば、還元、加水分解等の反応により変換可能である。

アミノカルボニル基は、例えば、脱水、還元等の反応により変換可能である。

ボリル基は、例えば、酸化、各種カップリング反応等により変換可能である。

前記の各反応において、化合物が遊離体の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

これらの官能基の変換は、自体公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations、Secon

d Edition、Wiley-VCH社、Richard C. Larock 著等に記載の方法に準じて行えばよい。

[0179] 化合物(1)の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの置換基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて当該保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニル等)、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(Boc)等)、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル等)、 C_{7-10} アラルキル-オキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル(Z)等)、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル等)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、アリル基等が用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等)、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニル、ブチル

カルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル等)、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル等)、テトラヒドロピラニル基、フラニル基、シリル基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、 n -プロピル等)、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

保護されたカルボニル基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサン)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール)等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基(例、ベンジル)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル基(例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル)等が挙げられる。これらの保護基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

これらの保護基の導入または除去は、自体公知の方法、例えば、G r e e

ne's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience社、Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著に記載の方法等に準じて行えばよい。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

[0180] 化合物(1)がコンフィギュレーションアルアイソマー、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、公知の手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(1)に光学異性体が存在する場合には、通常の光学分割手段によりラセミ体を分割することにより、光学活性体((+)体、(-)体)を得ることができる。

[0181] 化合物(1)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体、互変異性体を有する場合には、これらも化合物(1)として包含されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法：ラセミ体と光学活性な化合物(例、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等)との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法：ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENAL TIO-OVM(トーソー社製)または、ダイセル社製CHIRALシリーズ等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、展開溶

媒として水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）または有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン）を単独でまたはそれらを混合して用い、該光学異性体の混合物を展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、C P - C h i r a s i l - D e X C B（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法：ラセミ体の混合物を光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常分離手段（例、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（1）が分子内にヒドロキシ基または1級、2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例、M T P A [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等）等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（1）がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解または塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0182] 本発明の化合物の製造法で挙げられる溶媒、酸および塩基を以下に説明する。

「溶媒」としては、例えば、「アルコール類」、「エーテル類」、「炭化水素類」、「アミド類」、「ハロゲン化炭化水素類」、「ニトリル類」、「ケトン類」、「エステル類」、「スルホキシド類」、「水」等を用いることができる。

「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等が挙げられる。

。

「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、*tert*-ブチルメチルエーテル等が挙げられる。

「炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン、石油エーテル等が挙げられる。

「アミド類」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等が挙げられる。

「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

「ケトン類」としては、例えば、アセトン、エチルメチルケトン等が挙げられる。

「エステル類」としては、例えば、酢酸エチル、酢酸*tert*-ブチル等が挙げられる。

「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

「酸」としては、例えば、「有機酸類」、「鉱酸類」、「ルイス酸類」等を用いることができる。

「有機酸類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

「鉱酸類」としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられる。

「ルイス酸類」としては、例えば、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等が挙げ

られる。

「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属水素化物類」、「アルカリ金属類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等を用いることができる。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム等が挙げられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、2, 6-オールチジン等が挙げられる。

「第3級アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等が挙げられる。

「アルカリ金属水素化物類」としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられる。

「アルカリ金属類」としては、例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム等が挙げられる。

「金属アミド類」としては、例えば、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

「アルキル金属類」としては、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。

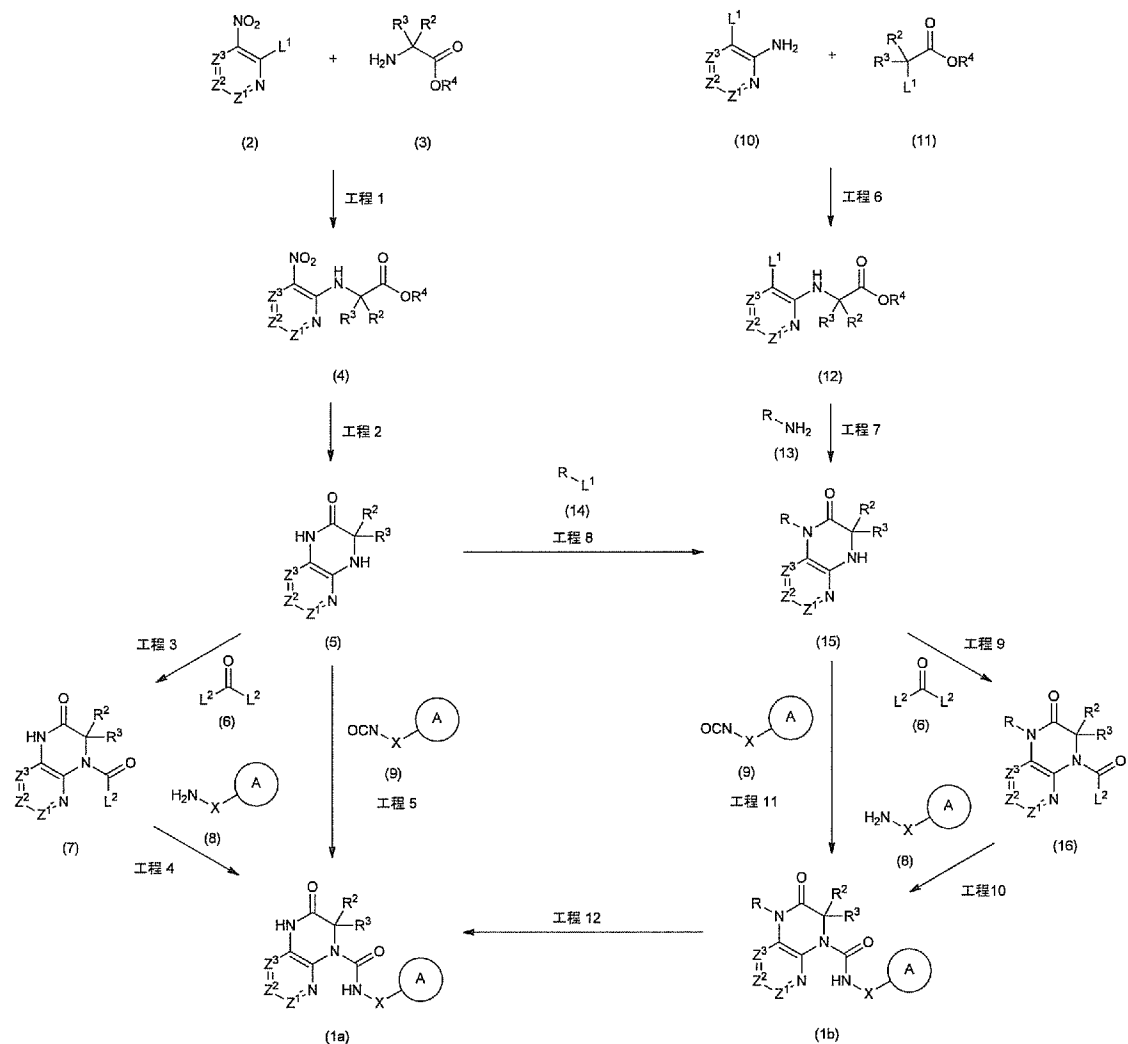
「アリール金属類」としては、例えば、フェニルリチウム等が挙げられる。

「金属アルコキシド類」としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等が挙げられる。

[0183] 化合物(1)は、例えば、以下の反応式1で示される方法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0184] 反応式1

[0185] [化32]



[0186] [式中、 R^4 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基あるいはアミノ基の保護基を表す。また、 L^1 および L^2 はそれぞれ独立して脱離基を表し、その他の記号は前記と同意義を表す。]

[0187] Rで表されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル等）、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（Boc）等）、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル等）、 C_{7-10} アラルキル-オキシカルボニル基（例、ベンジロキシカルボニル（Z）等）、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル等）、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）基、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、アリル基等が挙げられ、好ましくは、2,4-ジメトキシベンジル（DMB）基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）基である。

L^1 で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基である。

L^2 で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、1-1H-イミダゾリル基等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、4-ニトロフェノキシ基、トリクロロメトキシ基である。

[0188] 化合物（2）、（3）、（6）、（10）、（11）、（13）および（14）は、市販品として入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0189] <工程1> 化合物（4）は、化合物（2）と化合物（3）を反応させることにより製造することができる。

化合物（３）は、化合物（２）１モルに対して、通常約０．５～２０モル、好ましくは約１～１０モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第３級アミン類、塩基性塩類、金属水素錯化合物類、金属アルコキシド類、金属アミド類、アルキル金属類、アリール金属類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物（２）１モルに対して、通常約１～１００モル、好ましくは約１～１０モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、第３級アミン類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．１～４８時間、好ましくは０．５～２４時間である。

反応温度は、通常０～３００℃、好ましくは２０～１５０℃である。

[0190] <工程２> 化合物（５）は、化合物（４）から製造することができる。

ニトロ基からアミノ基への変換は、自体公知の方法、例えば、Reductions in Organic Chemistry、Second Edition、The American Chemical Society、１９９６年に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができ、例えば、水素添加反応や金属あるいは金属塩を用いる反応等が挙げられる。続く分子内アミド化反応は、多くの場合、ニトロ基の還元条件下で進行するが、必要に応じて、反応温度を上げる、あるいは適当な酸や塩基を添加することにより、本アミド化反応を促進させることができる。

このような酸としては、例えば、有機酸類、鉱酸類等が挙げられる。塩基としては、例えば、第３級アミン類、芳香族アミン類、アルカリ金属水素化合物類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの酸や塩基は、化合物（４）１モルに対して、通常約０．０１～１００モル、好ましくは約０．０１～１０モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、エステル類、有機酸類、アミド類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～200℃、好ましくは20～100℃である。

[0191] <工程3> 化合物(7)は、化合物(5)と化合物(6)を反応させることにより製造することができる。

化合物(6)は、化合物(5)1モルに対して、通常約0.1～10モル、好ましくは約0.3～5モルの量で用いられる。

本反応は、塩基の存在下で行われることもある。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、アルカリ金属水素化物類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(5)1モルに対して、通常約1～100モル、好ましくは約1～10モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族アミン類、アミド類、第3級アミン類、エーテル類、ニトリル類、エステル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

[0192] <工程4> 化合物(1a)は、化合物(7)と化合物(8)を反応させることにより製造することができる。

化合物(8)は、化合物(7)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、アルカリ金属水素化物類、塩基性塩類、金属アルコキシド類、無機塩基類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(7) 1モルに対して、通常約1～100モル、好ましくは約1～10モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族アミン類、アミド類、スルホキシド類、第3級アミン類、エーテル類、ニトリル類、エステル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

[0193] <工程5> 化合物(1a)は、化合物(5)と化合物(9)を反応させることによって製造することができる。

化合物(9)は、化合物(5) 1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、塩基の存在下で行われることもある。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、アルカリ金属水素化物類、塩基性塩類、金属アミド類、アルキル金属類、アリール金属類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(5) 1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ニトリル類、アミド類、スルホキシド類、第3級アミン類、芳香族アミン類、エステル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、

好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

[0194] <工程6> 化合物(12)は、化合物(10)と化合物(11)を反応させることにより製造することができる。

化合物(11)は、化合物(10)1モルに対して、通常約0.5～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、塩基性塩類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、金属アミド類、アルキル金属類、アリアル金属類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(10)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アミド類、スルホキシド類、エーテル類、ニトリル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～200℃、好ましくは20～150℃である。

[0195] <工程7> 化合物(15)は、化合物(12)と化合物(13)を反応させることにより製造することができる。

化合物(13)は、化合物(12)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、塩基性塩類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、金属アミド類、アルキル金属類、アリアル金属類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(13)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような

溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、スルホキシド類、アミド類、第3級アミン類、芳香族アミン類、アルコール類、エーテル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～300℃、好ましくは50～200℃である。

[0196] <工程8> 化合物(15)は、化合物(5)と化合物(14)を反応させることによって製造することができる。

化合物(14)は、化合物(5)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、金属アミド類、アルキル金属類、アリール金属類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、無機塩基類、塩基性塩類、第3級アミン類、芳香族アミン類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(5)1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～3モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アミド類、スルホキシド類、エーテル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-100～200℃、好ましくは-80～150℃である。

[0197] <工程9> 化合物(16)は、化合物(15)と化合物(6)を反応させることにより製造することができる。

本反応は、工程3と同様にして行われる。

[0198] <工程10> 化合物(1b)は、化合物(16)と化合物(8)を反応させることにより製造することができる。

本反応は、工程 4 と同様に行われる。

[0199] <工程 1 1> 化合物 (1 b) は、化合物 (1 5) と化合物 (9) を反応させることによって製造することができる。

本反応は、工程 5 と同様に行われる。

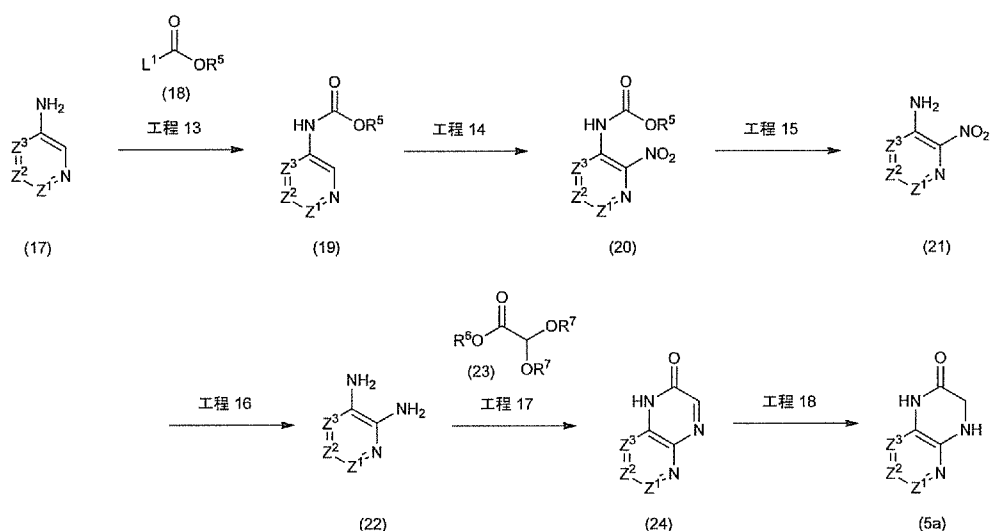
[0200] <工程 1 2> 化合物 (1 a) は、R がアミノ基の保護基である化合物 (1 b) の脱保護反応によっても製造することができる。

化合物 (1 b) の保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、Green e' s P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s、4th E d i t i o n、W i l e y - I n t e r s c i e n c e 社、T h e o d o r a W. G r e e n e、P e t e r G. M. W u t s 著 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。保護基の除去には、例えば、酸、塩基等を使用する方法、あるいは水素添加反応等が挙げられる。

[0201] 反応式 1 中の化合物 (5) (以下に詳述する反応式 2 中の化合物 (5 a) あるいは反応式 3 中の化合物 (5)) は、例えば、反応式 2 あるいは反応式 3 に示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0202] 反応式 2

[0203] [化33]



[0204] [式中、 R^5 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^6 、 R^7 は水

素原子あるいは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。その他の記号は前記と同意義を表す。]

[0205] 化合物(17)、(18)および(23)は、市販品として入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0206] <工程13> 化合物(19)は、化合物(17)と化合物(18)を反応させることによって製造することができる。

化合物(18)は、化合物(17)1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは約1~3モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、アルカリ金属水素化物類、塩基性塩類、金属アルコキシド類、無機塩基類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(17)1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは約1~3モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族アミン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類、第3級アミン類、エーテル類、ニトリル類、エステル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1~48時間、好ましくは0.5~24時間である。

反応温度は、通常-20~150℃、好ましくは0~100℃である。

[0207] <工程14> 化合物(20)は、化合物(19)とニトロ化試薬を反応させることによって製造することができる。

このようなニトロ化試薬としては、例えば硝酸ナトリウム、硝酸カリウム等の金属硝酸塩、硝酸アセチル、五酸化二窒素、ニトロニウム塩、発煙硝酸、硝酸、混酸(発煙硝酸あるいは硝酸と硫酸の混合物)、およびこれらの混合物が挙げられる。

ニトロ化試薬は、化合物（１９）１モルに対して、通常約０．８～１００モル、好ましくは約１．０～２０モルの量で用いられる。また、発煙硝酸、硝酸あるいは混酸等をニトロ化試薬として用いる場合は、反応溶媒として過剰量用いることもできる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、鉱酸類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常１～１２０時間、好ましくは１～９６時間である。

反応温度は、－２０～１５０℃、好ましくは０～８０℃である

[0208] <工程１５> 化合物（２１）は、化合物（２０）の脱保護反応によって製造することができる。

化合物（２０）の保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、Green e' s P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s、4th E d i t i o n、W i l e y - I n t e r s c i e n c e社、Theodora W. Greene、Peter G. M. W u t s著 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができ、例えば、酸や塩基を使用する方法、あるいは水素添加反応等が挙げられる。

[0209] <工程１６> 化合物（２２）は、化合物（２１）から製造することができる。

ニトロ基からアミノ基への変換は、自体公知の方法、例えば、R e d u c t i o n s i n O r g a n i c C h e m i s t r y、S e c o n d E d i t i o n、T h e A m e r i c a n C h e m i c a l S o c i e t y、１９９６年に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができ、例えば、水素添加反応や金属、あるいは金属塩を用いる反応等が挙

げられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、アミド類、エステル類、有機酸類、鉱酸類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～200℃、好ましくは20～100℃である。

[0210] <工程17> 化合物(24)は化合物(22)と化合物(23)を反応させることによって製造することができる。

化合物(23)は、化合物(22)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、芳香族アミン類、有機酸類、鉱酸類、ハロゲン化炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

[0211] <工程18> 化合物(5a)は化合物(24)を還元反応に付すことによって製造することができる。

還元剤としては、例えば、アルカリ金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体等が挙げられる。これらの還元剤は、化合物(24)1モルに対して、通常約1～100モル、好ましくは約1～10モルの量で用いられる。

また、本還元反応は、水素添加反応により行うこともできる。この場合、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒、白金炭素、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒が用いられる。こ

これらの触媒は、化合物(24) 1モルに対し、通常約5～1000重量%、好ましくは約10～300重量%の量で用いられる。

水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。このような水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジン等が挙げられる。これらの水素源は、化合物(24) 1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

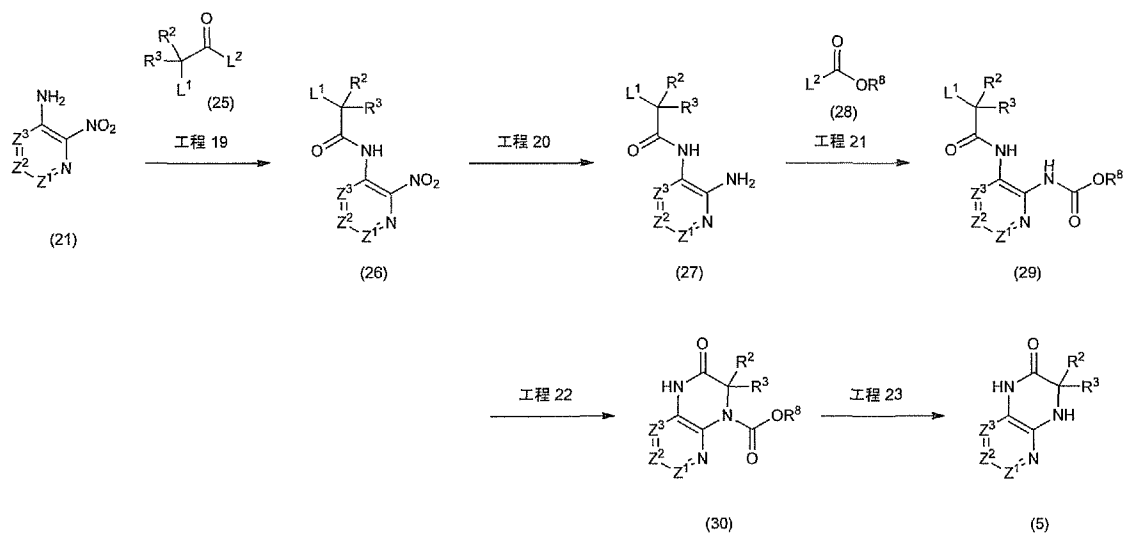
本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、有機酸類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～50時間である。

反応温度は、通常-20～100℃、好ましくは0～80℃である。

[0212] 反応式3

[0213] [化34]



[0214] [式中、 R^8 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基あるいは置換されていてもよいベンジル基を表し、その他の記号は前記と同意義を表す。]

[0215] 化合物(25)および(28)は、市販品として入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0216] <工程19> 化合物(26)は、化合物(21)と化合物(25)を反応させることによって製造することができる。

化合物(25)は、化合物(21)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応を促進させるために塩基を共存させてもよい。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、無機塩基類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(25)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族アミン類、アミド類、アルコール類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、ニトリル類、スルホキシド、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-30～120℃であり、好ましくは-10～100℃である。

[0217] <工程20> 化合物(27)は、化合物(26)から製造することができる。

本反応は、工程16と同様にして行われる。

[0218] <工程21> 化合物(29)は、化合物(27)と化合物(28)を反応させることにより製造することができる。

本反応は、工程13と同様にして行われる。

[0219] <工程22> 化合物(30)は、化合物(29)を塩基の存在下に反応させることによって製造することができる。

このような塩基としては、例えば、塩基性塩類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類、金属アミド類、アルキル金属類、アリアル金属類、芳香族アミン類、第3級アミン類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(29) 1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、芳香族アミン類、第3級アミン類等の溶媒、あるいはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常0.1～48時間、好ましくは0.3～24時間である。

反応温度は、通常-70～250℃、好ましくは-20～100℃である。

[0220] <工程23> 化合物(5)は、化合物(30)から製造することができる。

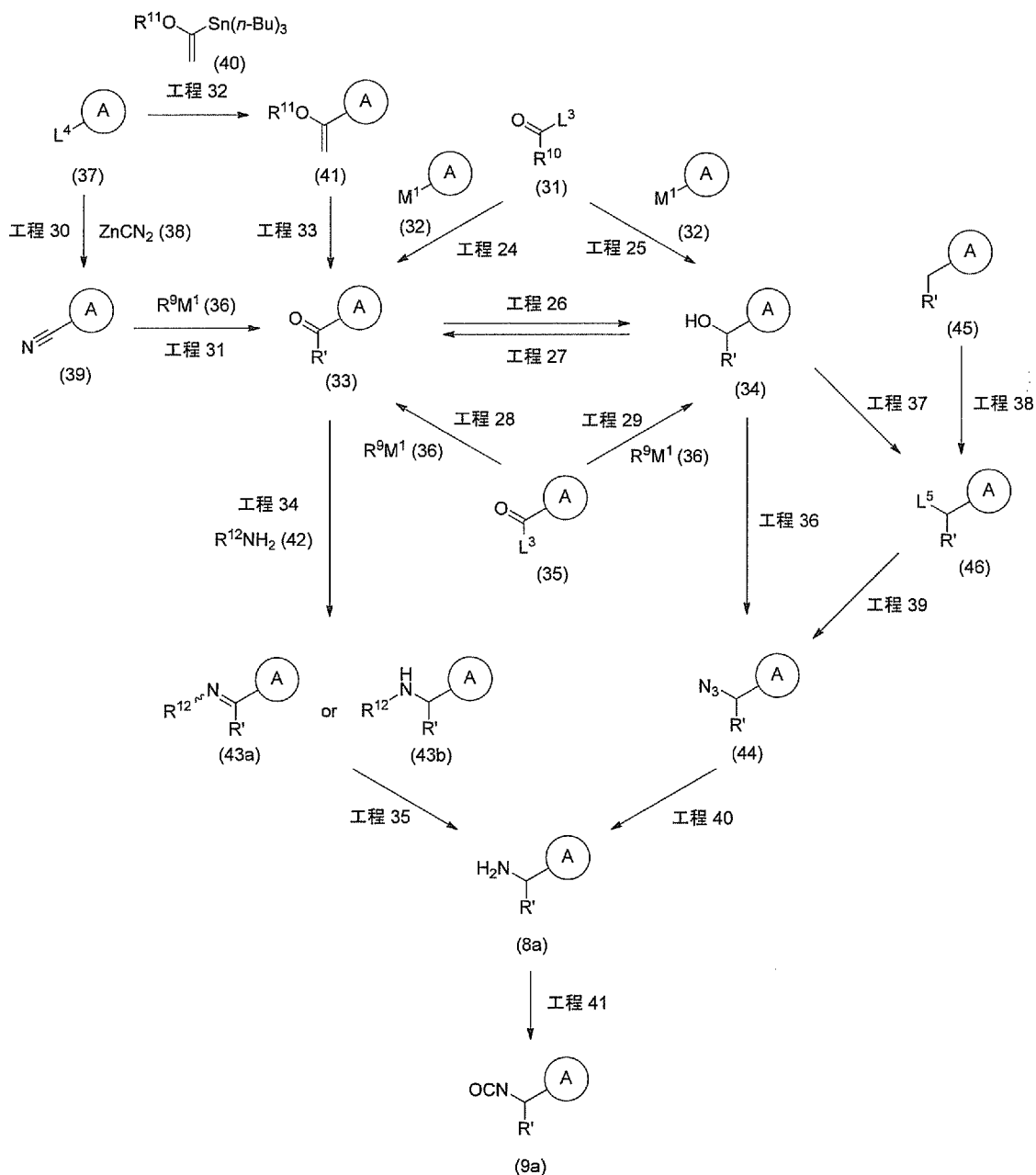
本反応は、工程15と同様にして行われる。

[0221] 反応式1中の化合物(8)および化合物(9)のうち、(8a)および(9a)で表わされる化合物は、例えば、反応式4に示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0222] 反応式4

[0223]

[化35]



[0224] [式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を表し、 R^{10} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を表し、 R^{11} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{12} はヒドロキシ基、置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、または置換されていてもよいベンジル基を表し、 R

’は R^9 および R^{10} で定義される置換基を表し、 L^3 は水素原子あるいは脱離基を、 L^4 および L^5 は脱離基を表し、 R^9M^1 あるいは環 AM^1 は R^9 あるいは環 A で定義される置換基を導入するための有機金属試薬を表し、その他各記号は前記と同意義を表す。]

[0225] L^3 で表される脱離基としては、例えば、 N,O -ジメチルヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。

L^4 で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

L^5 で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{1-6} で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0226] 化合物(31)、(32)、(35)、(36)、(37)、(38)、(39)、(42)および(45)は、市販品として入手できるか、あるいは自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0227] <工程24> R' が R^{10} である化合物(33)は、 L^3 が脱離基である化合物(31)と化合物(32)を反応させることによって製造することができる。

化合物(32)は、化合物(31)1モルに対して、通常約0.5~10モル、好ましくは約1~5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1~48時間、好ましくは0.5~24時間である。

反応温度は、通常-78~150℃、好ましくは-30~80℃である。

[0228] <工程25> R' が R^{10} である化合物(34)は、 L^3 が水素原子である化

合物（３１）と化合物（３２）を反応させることによって製造することができる。

化合物（３２）は、化合物（３１）１モルに対して、通常約０．５～１０モル、好ましくは約１～５モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．１～４８時間、好ましくは０．５～２４時間である。

反応温度は、通常－７８～１５０℃、好ましくは－３０～８０℃である。

[0229] <工程２６> 化合物（３４）は、化合物（３３）を還元反応に付すことによって製造することができる。

還元剤としては、例えば、アルカリ金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体等が挙げられる。これらの還元剤は、化合物（３３）１モルに対して、通常約０．２５～５０モル、好ましくは約０．５～５モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．１～１００時間、好ましくは０．５～５０時間である。

反応温度は、通常－７８～１００℃、好ましくは－３０～８０℃である。

[0230] <工程２７> 化合物（３３）は、化合物（３４）を酸化反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、酸化剤を用い、常法に従って行われる。

このような酸化剤としては、例えば、酸化クロム（Ⅴ）、クロロクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガン等の金属塩や金属酸化物、 α -ヨードキシ

安息香酸（IBX）、1、1、1-トリアセトキシー-1、1-ジヒドロ-1、2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン（デスマーチン ペルヨージナン）等の有機酸化剤が挙げられる。これらの酸化剤は、化合物（34）1モルに対し、通常約1～100モル、好ましくは約1～50モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、ニトリル類、エステル類、エーテル類、スルホキシド類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.1～24時間である。

反応温度は、通常-78～150℃、好ましくは-78～100℃である。

[0231] <工程28> R' がR⁹である化合物（33）は、L³が脱離基である化合物（35）と化合物（36）を反応させることによって製造することができる。

本反応は、工程24と同様に行われる。

[0232] <工程29> R' がR⁹である化合物（34）は、L³が水素原子である化合物（35）と化合物（36）を反応させることによって製造することができる。

本反応は、工程24と同様に行われる。

[0233] <工程30> 化合物（39）は、化合物（37）をパラジウム触媒存在下、シアン化亜鉛（38）と反応させることによって製造することができる。

シアン化亜鉛は、化合物（37）1モルに対し、通常約0.5～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジ-tert-ブチルホスフィンパラジウム（0）、塩

化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は、化合物(37) 1モルに対し、通常約0.005~1モル、好ましくは約0.01~1モルの量で用いられる。

本反応は、通常不活性なガス(例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス)雰囲気下あるいは気流中でホスフィン配位子を共存させて行われる。このようなホスフィン配位子としては、例えば、tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。これらのホスフィン配位子は、パラジウム触媒1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは約1~5モルの量で用いられる。また、適宜、亜鉛金属を添加しても良い。亜鉛金属は、化合物(37) 1モルに対し、通常約0.005~10モル、好ましくは約0.01~5モルの量で用いられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アミド類、エーテル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.5~100時間、好ましくは1~48時間である。

反応温度は、通常0~200℃、好ましくは20~150℃である。

[0234] <工程31> R'がR⁹である化合物(33)は、(39)と化合物(36)を反応させることによって製造することができる。

本反応は、工程24と同様にして行われる。

[0235] <工程32> 化合物(41)は、化合物(37)をパラジウム触媒存在下、有機スズ試薬(40)と反応させることによって製造することができる。

このようなパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジ-tert-ブチルホスフィンパラジウム

(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は、化合物(37) 1モルに対し、通常約0.005~1モル、好ましくは約0.01~1モルの量で用いられる。

有機スズ試薬(40)は、化合物(37) 1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは約1~5モルの量で用いられる。

本反応は、通常不活性なガス(例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス)雰囲気下あるいは気流中でホスフィン配位子を共存させて行われる。このようなホスフィン配位子としては、例えば、tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。これらのホスフィン配位子は、パラジウム触媒1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは約1~5モルの量で用いられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、炭化水素類、アミド類、エーテル類、スルホキシド類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.5~100時間、好ましくは1~48時間である。

反応温度は、通常0~200℃、好ましくは20~150℃である。

[0236] <工程33> R'がメチル基である化合物(33)は、化合物(41)を酸加水分解反応に付すことによって製造することができる。

このような酸としては、例えば、鉱酸類、有機酸類等が挙げられる。これらの酸は、化合物(41) 1モルに対して、通常約1~100モル、好ましくは約1~10モルの量で用いられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの

混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは20～100℃である。

[0237] <工程34> 化合物(43a)または化合物(43b)は、化合物(33)と化合物(42)を反応させることによって製造することができる。

(i) 化合物(43a)は、化合物(33)と化合物(42)の脱水縮合反応によって製造することができる。

化合物(42)は、化合物(33)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

化合物(42)が塩を形成している場合、本反応は、通常、塩基を添加して行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、塩基性塩類、無機塩基類、アルカリ金属水素化物類、金属アルコキシド類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(42)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、モレキュラーシーブズ等の脱水剤、またはp-トルエンスルホン酸、塩化亜鉛、塩化ホスホリル、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、酢酸、トリフルオロ酢酸等を系中に加えるか、Dean-Stark等を用いて、系中で生成する水を除去するか、あるいはこれらを組み合わせることにより促進することもできる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、エステル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは20～100℃である。

(ii) 化合物(43b)は、化合物(33)と化合物(42)の還元アミ

ノ化反応（例えば、第4版実験化学講座、第20巻、282-284、366-368頁（日本化学会編）；J. Am. Chem. Soc.、93巻、2897-2904頁、1971年；Synthesis、135頁、1975年等に記載）によって製造することができる。

本反応では、化合物（33）と化合物（42）の脱水反応によって生成したイミン体を、還元反応に付すことにより化合物（43b）を得る。

化合物（42）は、化合物（33）1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～3モルの量で用いられる。

脱水反応は、モレキュラーシーブズ等の脱水剤、またはp-トルエンスルホン酸、塩化亜鉛、塩化ホスホリル、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、酢酸、トリフルオロ酢酸等を系中に加えるか、Dean-Stark等を用いて、系中で生成する水を除去するか、あるいはこれらを組み合わせることにより促進される。

還元反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。このような還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルスズ等の金属水素化物、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯化合物、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体、ピコリン-ボラン錯体等のボラン錯体、テキシルボラン、ジシamilボラン等のアルキルボラン類等が挙げられる。

これらの還元剤は、化合物（33）1モルに対し、通常約0.25～10モル、好ましくは約0.5～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ニトリル類、エステル類、炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常-20～200℃、好ましくは0～100℃である。

[0238] <工程35> 化合物(8a)は、化合物(43a)または化合物(43b)から製造することができる。

(i) 本反応は、例えば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を用いて行われる。これらの触媒は、化合物(43a)または化合物(43b)に対して、通常約1～1000重量%、好ましくは約5～300重量%の量で用いられる。

本反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。このような水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジン等が挙げられる。これらの水素源は、化合物(43a)または化合物(43b)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、エステル類、有機酸類、アミド類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～50時間である。

反応温度は、通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

(ii) R¹³がヒドロキシ基あるいは置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ基の場合、化合物(8a)は、例えば、化合物(43a)または化合物(43b)を還元反応に付すことにより製造することができる。

このような還元剤としては、例えば、ボラン錯体、金属水素錯化合物等が挙げられる。

これらの還元剤は、化合物（４３ａ）または化合物（４３ｂ）１モルに対し、通常約０．２５～１００モル、好ましくは約０．５～１０モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、アルコール類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．１～４８時間、好ましくは０．５～２４時間である。

反応温度は、通常－５０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。

[0239] <工程３６> 化合物（４４）は、化合物（３４）から製造することができる。

（ｉ）化合物（４４）は、例えば、光延反応（例えば、*Synthesis*、１－２７頁、１９８１年、*Tetrahedron Lett.*、３６巻、６３７３－６３７４頁、１９９５年、*Tetrahedron Lett.*、３８巻、５８３１－５８３４頁、１９９７年などに記載）の条件下に化合物（３４）をジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ）と反応させることによって製造することができる。

ＤＰＰＡは、化合物（３４）１モルに対し、通常約１～１０モル、好ましくは約１～５モルの量で用いられる。

本反応で用いられるアゾジカルボキシラート類およびホスフィン類は、それぞれ化合物（３４）１モルに対し、通常約１～１０モル、好ましくは約１～５モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類などの溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～48時間である。

反応温度は、通常-20～200℃、好ましくは0～100℃である。

(ii) 化合物(44)は、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)存在下、化合物(34)をDPPAと反応させることによって製造することができる。

DPPAは、化合物(34)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

DBUは、化合物(34)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類等、エーテル類、アミド類、エステル類、ニトリル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは20～100℃である。

[0240] <工程37> 化合物(46)は、化合物(34)から製造することができる。

本反応は、通常、塩基の存在下、塩化メタンスルホニルや塩化 p-トルエンスルホニル等を用い、常法に従って行われる。

このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(34)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

塩化メタンスルホニルや塩化 p-トルエンスルホニル等は、化合物(34)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、その他、トリフェニルホスフィン／四塩化炭素、塩化チオニル

等を用いた自体公知のアルコールからハロゲン化物への変換反応を用いても行うことができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族アミン類、第3級アミン類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.1～24時間である。

反応温度は、通常-30～100℃、好ましくは-10～60℃である。

[0241] <工程38> L⁵がハロゲン原子である化合物(46)は、化合物(45)をハロゲン化剤と反応させることによって製造することができる。

ハロゲン化剤としては、例えば、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、臭素、塩素、塩化チオニル等が挙げられる。これらのハロゲン化剤は、化合物(45)1モルに対して、通常約1～50モル、好ましくは約1～10モルの量で用いられる。

ハロゲン化剤としてN-ブロモスクシンイミドあるいはN-クロロスクシンイミドが用いられる場合、本反応は、通常、アゾビスイソブチロニトリルや過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤と共に加熱する、光照射する、あるいはその両方を併用して行われる。これらのラジカル開始剤は、化合物(45)1モルに対して、通常約0.001～5モル、好ましくは約0.01～1モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、飽和炭化水素類、エステル類、ニトリル類、エーテル類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～50時間である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは20～100℃である。

[0242] <工程 3 9> 化合物 (4 4) は、化合物 (4 6) をアジド化剤と反応させることによって製造することができる。

アジド化剤としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化セシウム、テトラブチルアンモニウムアジド等が挙げられる。これらのアジド化剤は、化合物 (4 6) 1 モルに対して、通常約 1 ～ 5 0 モル、好ましくは約 1 ～ 1 0 モルの量で用いられる。

本反応は、必要に応じて、クラウンエーテルを添加することにより促進させることができる。このようなクラウンエーテルとしては、例えば、18-クラウン-6等が挙げられる。これらのクラウンエーテルは、化合物 (4 6) 1 モルに対して、通常約 0. 0 1 ～ 2 0 モル、好ましくは約 0. 1 ～ 5 モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アミド類、ニトリル類、ケトン類、スルホキシド類、エステル類、エーテル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常 0. 1 ～ 1 0 0 時間、好ましくは 0. 5 ～ 5 0 時間である。

反応温度は、通常 0 ～ 1 5 0 °C、好ましくは 2 0 ～ 1 0 0 °C である。

[0243] <工程 4 0> 化合物 (8 a) は、化合物 (4 4) から製造することができる。

アジド基からアミノ基への変換は、自体公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations、Second Edition、Wiley-VCH 社、Richard C. Larock 著等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができ、例えば、水素添加反応、トリフェニルホスフィンを用いる Staudinger 反応等が挙げられる。

[0244] <工程 4 1> 化合物 (9 a) は、化合物 (8 a) をホスゲンあるいはホスゲン等価体と反応させることによって製造することができる。

ホスゲン等価体としては、炭酸ビス(トリクロロメチル)、クロロギ酸トリクロロメチル、1、1'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。ホスゲンあるいはホスゲン等価体は、化合物(8a) 1モルに対して、通常約0.1～100モル、好ましくは約0.3～10モルの量で用いられる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、芳香族アミン類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(8a) 1モルに対して、通常1～100モル、好ましくは1～10モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、炭化水素類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

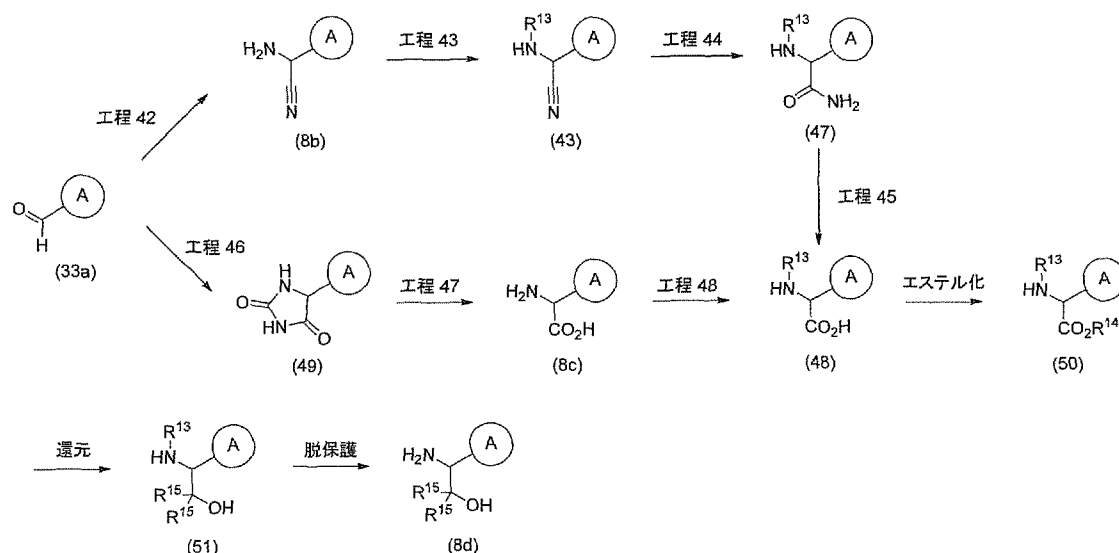
反応温度は、通常-50～200℃、好ましくは-20～150℃である。

[0245] 反応式1中の化合物(8)のうち、反応式5に示される(8b)、(8c)および(8d)で表わされる化合物は、例えば、反応式5に示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0246] 反応式5

[0247]

[化36]



[0248] [式中、 R^{13} はアミノ基の保護基を表し、 R^{14} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{15} は水素原子あるいは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、その他各記号は前記と同意義を表す。]

[0249] 化合物(33a)は、市販品として入手できるか、あるいは自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0250] <工程42> 化合物(8b)は、化合物(33a)をストレッカー反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、通常、化合物(33a)とアンモニアあるいはその等価体、そしてシアン化水素あるいはその等価体とを縮合させ、対応する α -アミノニトリル(8b)に導くものである。

アンモニアの等価体としては、例えば、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム、ベンジルアミン等が挙げられる。これらの試薬は、化合物(33a) 1モルに対して、通常約1~50モル、好ましくは約1~10モルの量で用いられる。

シアン化水素の等価体としては、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化トリメチルシリル等が挙げられる。これらの試薬は、化合物(33a) 1モルに対して、通常約1~50モル、好ましくは約1~10モルの量で用いられる。

本反応は、必要に応じて、チタン（IV）テトライソプロポキシド等のルイス酸を加えてもよい。ルイス酸は、化合物（33a）1モルに対して、通常約0.05～50モル、好ましくは約0.1～10モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、炭化水素類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.5～48時間である。

反応温度は、通常－78～200℃、好ましくは－78～100℃である。

[0251] <工程43> 化合物（43）は、化合物（8b）のアミノ基を保護することによって製造することができる。

本工程の保護基の導入は、自体公知の方法、例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、4th Edition、Wiley-Interscience社、Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著 等に記載の方法に準じて行えばよい。

[0252] <工程44> 化合物（47）は、化合物（43）から製造することができる。

本反応は、自体公知の方法、例えば、Synthesis、12巻、949～950頁、1989に記載の方法、あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、スルホキシド類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間

、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常－30～100℃、好ましくは0～50℃である。

[0253] <工程45> 化合物(48)は、化合物(47)を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、酸あるいは塩基を用い、常法に従って行われる。

このような酸としては、例えば、鉱酸類、有機酸類等が挙げられる。このような塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類等が挙げられる。これらの酸および塩基は、化合物(47)1モルに対し、通常約0.5～100モル、好ましくは約1～20モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～48時間である。

反応温度は、通常－10～200℃、好ましくは0～150℃である。

[0254] <工程46> 化合物(49)は、化合物(33a)から製造することができる。

本反応は、自体公知の方法、例えば、ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INT.、36巻、391～443頁、2004年に記載の方法、あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。

[0255] <工程47> 化合物(8c)は、化合物(49)を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、工程45と同様にして行われる。

[0256] <工程48> 化合物(48)は、化合物(8c)のアミノ基を保護することによって製造することができる。

本反応は、工程43と同様にして行われる。

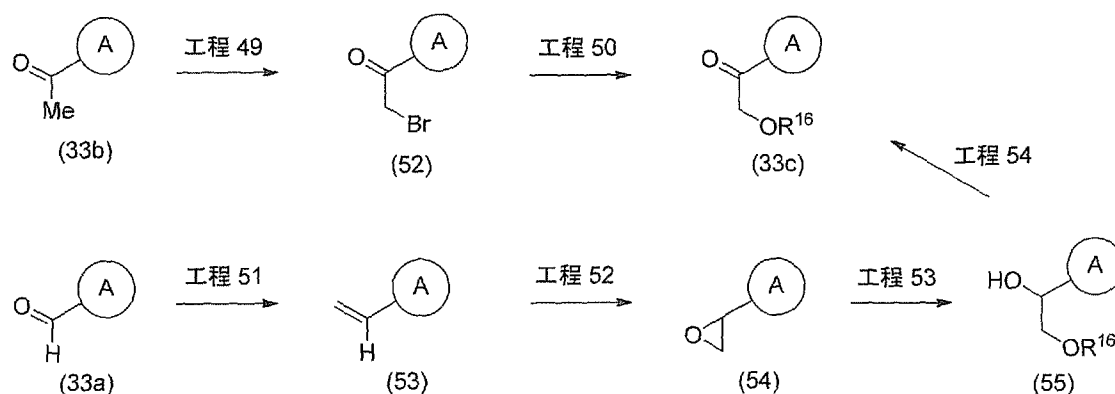
[0257] 化合物(8d)は、例えば、化合物(48)から自体公知のエステル化反

応、還元反応、保護基の脱保護反応によって製造することができる。

[0258] 反応式 4 中の化合物 (33) のうち、反応式 6 に示される (33c) で表わされる化合物は、例えば、反応式 6 に示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0259] 反応式 6

[0260] [化37]



[0261] [式中、R¹⁶は置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、その他各記号は前記と同意義を表す。]

[0262] 化合物 (33a) および化合物 (33b) は、市販品として入手できるか、あるいは自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0263] <工程 49> 化合物 (52) は、化合物 (33b) を臭素化することによって製造することができる。

このような臭素化剤としては、例えば、臭素、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド、N-ブロモスクシンイミド等が挙げられる。これらの臭素化剤は、化合物 (33b) 1 モルに対し、通常約 0.5 ~ 2 モル、好ましくは約 0.8 ~ 1.5 モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、有機酸類、アルコール類、エーテル類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～48時間である。

反応温度は、通常-30～200℃、好ましくは0～100℃である。

[0264] <工程50> 化合物(33c)は、化合物(52)から製造することができる。

(i) 本反応は、例えば、炭酸銀(I)あるいは酸化銀(I)と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下、化合物(52)と所望のアルコール($R^{16}OH$)を反応させて行われる。

炭酸銀(I)あるいは酸化銀(I)は、化合物(52)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体は、化合物(52)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、 $R^{16}OH$ に相当するアルコール類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～100時間、好ましくは0.1～48時間である。

反応温度は、通常-30～150℃、好ましくは0～80℃である。

(ii) 本反応は、塩基存在下、化合物(52)と所望のアルコール($R^{16}OH$)を反応させることによっても行える。

このような塩基としては、例えば、第3級アミン類、塩基性塩類、金属水素錯化合物類、金属アルコキシド類、金属アミド類、アルキル金属類、アリール金属類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(52)1モルに対して、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、 $R^{16}OH$ に相当するアルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、ハロゲ

ン化炭化水素類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは20～100℃である。

[0265] <工程51> 化合物(53)は、化合物(33a)をWittig反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、例えば、メチル(トリフェニル)ホスホニウム塩と塩基により調製したリンイリドを(33a)に作用させて行われる。

このような塩基としては、例えば、金属アルコキシド類、アルキル金属類、アルカリ金属水素化物類、金属アミド類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(33a)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

メチル(トリフェニル)ホスホニウム塩は、化合物(33a)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、スルホキシド類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.1～24時間である。

反応温度は、通常-78～100℃、好ましくは0～100℃である。

[0266] <工程52> 化合物(54)は、化合物(53)に酸化剤を作用させることによって製造することができる。

このような酸化剤としては、例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられる。

これら酸化剤は、化合物(53)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、有機酸類、エステル類、エーテル類、炭化水素類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.1～24時間である。

反応温度は、通常-78～150℃、好ましくは-20～80℃である。

[0267] <工程53> 化合物(55)は、化合物(54)に塩基存在下、アルコール($R^{16}OH$)を作用させることによって製造することができる。

このような塩基としては、例えば、 $R^{16}OH$ から調製される金属アルコキシド類、塩基性塩類、金属水素錯化合物類、第3級アミン類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(54)1モルに対して、通常約1～100モル、好ましくは約1～10モルの量で用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、 $R^{16}OH$ に相当するアルコール類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、炭化水素類、ニトリル類、水等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.1～48時間、好ましくは0.1～24時間である。

反応温度は、通常-30～150℃、好ましくは0～100℃である。

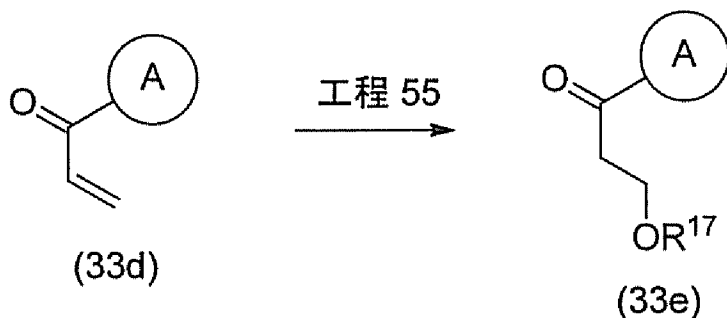
[0268] <工程54> 化合物(33c)は、化合物(55)を酸化反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、工程27と同様にして行われる。

[0269] 反応式4中の化合物(33)のうち、反応式7に示される(33e)で表わされる化合物は、例えば、反応式7に示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0270] 反応式7

[0271] [化38]



[0272] [式中、 R^{17} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、その他各記号は前記と同意義を表す。]

[0273] 化合物(33d)は、市販品として入手できるか、あるいは自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0274] <工程55> 化合物(33e)は、パラジウム(11)触媒存在下、化合物(33d)とアルコール($R^{17}OH$)を反応させることによって製造することができる。

このようなパラジウム(11)触媒としては、例えば、ビス(アセトニトリル)塩化パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウム等が挙げられる。これらのパラジウム(11)触媒は、化合物(33d)1モルに対し、通常約0.005~1モル、好ましくは約0.01~1モルの量で行われる。

アルコール($R^{17}OH$)は、化合物(33d)1モルに対し、通常約1~10モル、好ましくは約1~3モルの量で行われる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、 $R^{17}OH$ に相当するアルコール類、エーテル類、炭化水素類等の溶媒、もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.5~48時間、好ましくは1~24時間である。

反応温度は、通常0~100℃、好ましくは20~80℃である。

[0275] 上記の各製造法により得られる本化合物(1)は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離

精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。

化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（１）に包含される。例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）、光学分割手法（例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等）等によりそれぞれを単品として得ることができる。

化合物（１）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（１）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物（１）は、溶媒和物（例、水和物等）であっても、無溶媒和物（例、非水和物等）であってもよく、いずれも化合物（１）に包含される。

同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識された化合物も、化合物（１）に包含される。

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

同位元素で標識または置換された化合物（１）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0276] 本発明の化合物は、優れたPDE2A阻害作用を有し、また毒性（例、光毒性、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等、特に光毒性）が低く、安定性（特に、代謝安定性）および体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄等）にも優れており、さらに高い溶解性を示

すので、医薬品として有用である。本発明の化合物は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、PDE 2 A阻害作用を有し、以下の疾患および症状：

- （１）精神病性障害（例、短期精神病性障害、共有精神病性障害）、
- （２）アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、肥満症、吸入薬、オピオイドまたはフェンシクリジンにより誘発される精神病、
- （３）妄想性障害、
- （４）不安障害、
- （５）運動障害、
- （６）気分障害、
- （７）大うつ病性障害、
- （８）精神病（妄想性障害および統合失調症を含む）に併発する大うつ病性障害、
- （９）軽度、中等度または重度の大うつ病エピソード、
- （１０）躁病または混合気分エピソード、
- （１１）軽躁気分エピソード、
- （１２）非定型な特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１３）憂鬱な特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１４）緊張性の特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１５）産後発症の気分エピソード、
- （１６）脳卒中後のうつ、
- （１７）気分変調性障害、
- （１８）小うつ病性障害、
- （１９）自閉症、
- （２０）薬物依存、
- （２１）神経変性疾患、
- （２２）脳外傷に付随する神経変性、
- （２３）脳卒中に付随する神経変性、

- (24) 脳梗塞に付随する神経変性、
- (25) 低血糖に付随する神経変性、
- (26) てんかん発作に付随する神経変性、
- (27) 神経毒中毒症に付随する神経変性、
- (28) 多系統萎縮症、
- (29) アルツハイマー病、
- (30) 認知症、
- (31) 多発脳梗塞性認知症、
- (32) アルコール性認知症または他の薬物関連認知症、
- (33) 頭蓋内腫瘍または脳外傷に付随する認知症、
- (34) ハンチントン病またはパーキンソン病に付随する認知症、
- (35) エイズ関連認知症、
- (36) 前頭側頭型認知症、
- (37) せん妄、
- (38) 健忘障害、
- (39) 心的外傷後ストレス障害、
- (40) 精神遅滞、
- (41) 学習障害（例、読字障害、算数障害、書字表出障害）、
- (42) 注意欠陥障害／多動性障害、
- (43) 加齢性認知機能低下、
- (44) 月経前不快気分障害、
- (45) 統合失調症の精神病後うつ病性障害、
- (46) 双極性障害（Ⅰ型双極性障害およびⅡ型双極性障害を含む）、
- (47) 気分循環性障害、
- (48) パーキンソン病、
- (49) ハンチントン病、
- (50) 偏執傾向、
- (51) 統合失調症（例、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統

合失調症、未分化統合失調症、残遺型統合失調症）、

（５２）統合失調症様障害、

（５３）妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害、

（５４）妄想型の人格障害、

（５５）統合失調型の人格障害、

（５６）肥満症、

（５７）メタボリック症候群、

（５８）インスリン非依存性糖尿病（N I D D M）、

（５９）耐糖能障害、

（６０）肺炎、

（６１）変形性関節症

の予防または治療薬として使用できる。

[0277] 特に、本発明の化合物は、統合失調症やアルツハイマー病の予防または治療に有用である。

[0278] 本発明の化合物は代謝安定性に優れるため、低用量であっても、上記疾患に対して優れた治療効果を示すことが予期される。

本発明の化合物は毒性が低いため、本発明の化合物を含有する医薬組成物（以下、「本発明の医薬」と称する）は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、あるいは薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として調製し、経口

的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等）に安全に投与することができる。

[0279] 上記「薬理的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、又は液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0280] 賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α -デンプン、コーンスターチ、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

[0281] 結合剤としては、例えば α -デンプン、結晶セルロース、白糖、アラビアゴム、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

[0282] 崩壊剤としては、例えば乳糖、ショ糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0283] 溶剤としては、例えば注射用水、生理食塩水、リンガー液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、

トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等が挙げられる。

[0284] 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。

[0285] 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の親水性高分子等が挙げられる。

[0286] 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

[0287] 着色剤としては、例えば水溶性の食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号）、水不溶性のレーキ色素（例、上記水溶性の食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロテン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸ジカリ

ウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

[0288] 本発明の医薬中の本発明の化合物の含有量は、剤形、本発明の化合物の投与量等により異なるが、例えば、医薬全体の約0.01～100重量%、好ましくは約0.1～95重量%である。

[0289] 本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等により異なるが、例えば統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは約0.2～約10mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5～約10mg/kg体重であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1～数回（例、1～3回）投与するのが望ましい。

[0290] 本発明の化合物は、単独の活性物質として投与してもよく、あるいは、例えば、精神病（特に、統合失調症および双極性障害）、強迫性障害、大うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、記憶喪失等の治療に使用される他の薬剤等の他の医薬品（以下、「併用薬物」と称する場合がある）と併用して投与してもよい。

併用薬物としては、例えば、ニコチン性 $\alpha 7$ アゴニスト、ニコチン性 $\alpha 7$ 部分アゴニスト、ニコチン性 $\alpha 7$ 陽性アロステリックモジュレーター、PDE2阻害剤、PDE4阻害剤、PDE5阻害剤、PDE10阻害剤、他のPDE阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性m1およびm2モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、グリシン輸送体1阻害剤、NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤、三重再取り込み阻害剤、カンナビノイドモジュレーター、コリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）等が挙げられる。

また、併用薬物としては、これらに限定されないが、例えば、他の好適な統合失調症薬（例、ハロペリドール、クロザピン、オランザピン、リスペリ

ドン、アリピプラゾール、ジプラシドン、パリペリドン、クエチアピンフマル酸塩等)、双極性障害薬(例、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、バルプロ酸等)、パーキンソン病薬(例、レボドパ、ブロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、トルカポン、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン等)、大うつ病の治療に使用される薬剤(例、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、ブプロピオン、エシタロプラム、ミルタザピン、ベンラファクシン、デュロキセチン等)、アルツハイマー病の治療に使用される薬剤(例、ガランタミン、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、ネオトロピン、セレギリン、エストロゲン、クリオキノール等)、認知症の治療に使用される薬剤(例、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン等)、てんかんの治療に使用される薬剤(例、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸、エトスクシミド、ガバペンチン、ソルフェトン、フェルバトール等)、多発性硬化症の治療薬(例、トルテロジン、オキシブチニン、オキシコドン、インターフェロン $\beta-1b$ 、インターフェロン $\beta-1a$ 、アザチオプリン、メトトレキサート、ガラティラメル等)、ハンチントン病の治療薬(例、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、テトラベナジン、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン等)、糖尿病の治療薬[例えば、PPARリガンド(例、ロシグリタゾン、トログリタゾンおよびピオグリタゾンなどのアゴニスト、アンタゴニスト等)、インスリン分泌促進剤(例、グリブリド、グリメピリド、クロルプロパミド、トルブタミド、グリピジドなどのスルホニルウレア剤;非スルホニル分泌促進剤等)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース等)、インスリン増感剤(例、グリタゾンなどのPPAR- γ アゴニスト;ビッグアニド、PTP-1B阻害剤、DPP-IV阻害剤、11 β -HSD阻害

剤等)、肝臓でのグルコース生産低下化合物(例、グルカゴンアンタゴニスト; グルコファージ、グルコファージXRなどのメトホルミン)、インスリンおよびインスリン誘導体(長時間作用型および短時間作用型のインスリンおよびインスリン製剤を含む)、抗肥満薬[例えば、 β -3アゴニスト、CB-1アゴニスト、神経ペプチドY5阻害剤、毛様体神経栄養因子および誘導体(例、アキソキン)、食欲抑制剤(例、シブトラミン)、リパーゼ阻害剤(例、オルリスタット)等]等が挙げられる。

[0291] 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、

(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例、本発明の化合物、併用薬物の順序での投与、または逆の順序での投与等)等が挙げられる。

これらの投与形態は以下に要約され、本発明の併用剤として略記する。

[0292] 本発明の併用剤を投与する場合、併用剤および本発明の化合物を同時に投与することができる。また、併用剤の投与後に本発明の化合物を投与ことができ、本発明の化合物の投与後に併用剤を投与することができる。時間差をおいて投与する場合、投与時間は、投与される活性成分、剤形および投与方法によって異なる。

例えば、併用薬物またはその医薬組成物を先に投与する場合、本発明の化

合物またはその医薬組成物を、併用薬物またはその医薬組成物の投与後1分～3日、好ましくは10分～1日、より好ましくは15分～1時間以内に投与することができる。また、本発明の化合物またはその医薬組成物を先に投与する場合、併用薬物またはその医薬組成物は、本発明の化合物またはその医薬組成物の投与後1分～1日、好ましくは10分～6時間、より好ましくは15分～1時間以内に投与することができる。

[0293] 併用薬物の副作用が問題とならない場合、任意の投与量を設定することができる。併用薬物としての投与量は、剤形、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等により異なるが、例えば統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは約0.2～約10mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5～約10mg/kg体重であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1～数回（例、1～3回）投与するのが望ましい。

本発明の化合物が併用剤と組み合わせて使用される場合、それぞれの薬物の逆の効果を考慮して、それぞれの投与量を安全域内で低減することができる。

[0294] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明化合物、または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠等も含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、徐放剤（例、舌下錠、マイクロカプセル等）、貼布剤、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム等として調製し、経口的または非経口的（例、皮下、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

[0295] 本発明の併用剤の製造に用いてもよい「薬理学的に許容される担体」としては、本発明の医薬の製造に用いてもよい「薬理学的に許容される担体」として前記したものが挙げられる。

[0296] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与経路、対象疾患等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤における併用薬物は、必要により、2種以上を適宜組み合わせせて用いてもよい。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量により適宜選択することができる。さらに、本発明の化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状、組合せ等により適宜選択することができる。例えば、ヒトに投与する場合、併用薬物は、本発明の化合物の1重量部に対して約0.01～100重量部の範囲で使用することができる。

[0297] 例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約0.01～99.9重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%である。

[0298] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約0.01～99.9重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%である。

[0299] 本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1～99.99重量%、好ましくは約10～90重量%である。

[0300] また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0301] 上述のように投与量は様々な条件下で変動するため、上記投与量より少ない投与量で十分であることもあり、また、上記範囲を超えた投与量が必要になることもあり得る。

実施例

[0302] 本発明は、更に以下の実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

^1H NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型NMRで測定した。ヒドロキシ基やアミノ基などのプロトンがブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

以下の参考例および実施例において、マスペクトル(MS)、核磁気共鳴スペクトル（NMR）および融点は以下の装置により測定した。

MS（マスペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。イオン化法としては、API（Atmospheric Pressure Ionization、大気圧化学イオン化）法、または、ESI（Electron Spray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、 NH_3 が脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0303] 実施例1

N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0304] A) メチル N-(3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

メチル グリシナート 塩酸塩（1.98 g）と2-クロロ-3-ニトロピリジン（2.50 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（16.0 mL）溶液にトリエチルアミン（5.50 mL）を加えた。反応混合物を80℃で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル溶液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.25 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 212.0.

[0305] B) 3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (50.0 mg) のエタノール (3.00 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、50.0 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別した。ろ液を70℃で終夜攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (23.5 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 150.2.

[0306] C) N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-イミン

1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン (25.0 g) のエタノール (300 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (11.6 g) とトリエチルアミン (17.0 g) を加えた。反応混合物を3時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (26.7 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 180.0.

[0307] D) 1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-アミン

N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-イミン (12.4 g) のエタノール (300 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、8.19 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (7.56 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30-1.64 (2H, m), 1.87 (2H, brs), 3.63 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.72 (3H, s), 6.74-6.91 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m).

[0308] E) 1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-アミン (6.74 g) の酢酸エチル (20 mL)

L) 溶液に1 M塩化水素/ジエチルエーテル溶液 (50 mL) を加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、析出した固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して標題化合物 (7.46 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.66–1.87 (1H, m), 1.89–2.10 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.96–4.11 (1H, m), 6.91–7.03 (2H, m), 7.36–7.50 (2H, m), 8.51 (3H, brs).

[0309] F) N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (23.5 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) とN,N-ジメチルアセトアミド (1 mL) の混合溶液にトリエチルアミン (65.9 μL) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (46.8 mg) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌後、トリエチルアミン (65.9 μL) および1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩 (159 mg) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、ヘキサン/イソプロピルエーテルで結晶化して標題化合物 (6.3 mg) を得た。

MS (API-): $[\text{M-H}]^-$ 339.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.79–1.00 (3H, m), 1.76–1.97 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.83 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 7.08–7.37 (3H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 9.69 (1H, brs), 10.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0310] 実施例2

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0311] A) 塩化4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル

4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (25.0 g) のトルエン (300 mL) 懸濁

溶液に塩化チオニル (17.3 g) を室温下で加えた。反応混合物にN,N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 溶液を加えた後、60°Cで2時間攪拌し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (25.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39–7.52 (2H, m), 8.01–8.11 (2H, m).

[0312] B) N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

塩化 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル (25.0 g) のトルエン (240 mL) 溶液にN-メトキシメタンアミン 塩酸塩 (13.0 g) とN-エチル-N-(プロパン-2-イル)プロパン-2-アミン (36.0 g) を室温下で加えた。反応混合物を60°Cで1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル) で精製した。溶媒を減圧下留去して標題化合物 (16.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (3H, s), 3.55 (3H, s), 7.35–7.51 (2H, m), 7.64–7.83 (2H, m).

[0313] C) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オン

N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (16.1 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に1 Mエチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液 (97 mL) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、0.5 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.5 M塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (12.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.45–7.56 (2H, m), 8.04–8.15 (2H, m).

[0314] D) N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-イミン

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オン (12.7 g) のエタノール (120 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (4.86 g) とトリエチルアミン (7.08 g) を加えた。反応混合物を4時間加熱還流した後、溶媒を減圧

下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (13.8 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.72 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.32–7.44 (2H, m), 7.71–7.81 (2H, m), 11.31 (1H, s).

[0315] E) 1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-アミン

N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-イミン (13.8 g) のエタノール (130 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、3.0 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (11.3 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.77 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48–1.63 (2H, m), 3.76 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0316] F) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン (11.3 g) の酢酸エチル (70 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (40 mL) を加えた。反応混合物を20分攪拌後、溶媒を減圧下留去し、ジエチルエーテルを加えた。析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (10.12 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.76 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.70–2.11 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz), 7.39–7.53 (2H, m), 7.61–7.71 (2H, m), 8.63 (3H, brs).

[0317] G) 2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.76–1.96 (2H, m), 4.67 (2H, s), 4.90 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 7.12–7.25 (3H, m), 7.30–7.42 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 5.1, 1.7$

Hz), 9.91 (1H, s), 10.46 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0318] 実施例3

N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリ
ド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0319] A) メチルN-(5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 226.1.

[0320] B) 7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン 塩酸塩

メチルN-(5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.16 g) の
エタノール溶液 (100 mL) に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.00 g) を加
えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別した。ろ
液を70°Cで4時間攪拌後、5-10%塩酸/メタノール (10 mL) 溶液を加え、70°C
で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をヘキサン/酢酸エ
チルで結晶化して標題化合物 (1.02 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 164.2.

[0321] C) N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ
ピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 355.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.67-1.83 (2H,
m), 2.24 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 0.8 Hz), 4.70 (1H, q
, J = 7.1 Hz), 6.83-6.92 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.17-7.26
(2H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 10.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.78 (1H, br
s).

[0322] 実施例4

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,
3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン 塩酸塩 (200 m

g) のテトラヒドロフラン (10 mL) とN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) の混合溶液にトリエチルアミン (838 μ L) および炭酸ビス(トリクロロメチル) (297 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで3時間攪拌後、トリエチルアミン (698 μ L) および1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-アミン 塩酸塩(1.28 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) とN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) の混合溶液を0°Cで加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して粗生成物を得た。粗生成物をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (10 mM NH_4HCO_3 含有系)) にて分取後、得られた画分を減圧下濃縮し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (56.3 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.76–0.95 (3H, m), 1.78 (2H, quin, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.80 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.28–7.37 (2H, m), 7.38–7.48 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.21 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.81 (1H, brs).

[0323] 実施例5

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (56.3 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID $\times$ 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 850/150) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (10.2 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.85 (2H, quin, $J = 7.3$ Hz), 2.31 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.89 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.03

(1H, d, J = 1.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30–7.39 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.31 (1H, s), 10.33 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0324] 実施例6

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (56.3 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 850/150) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (9.00 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 409.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.85 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.89 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29–7.38 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.49 (1H, s), 10.33 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0325] 実施例7

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0326] A) 4-エテニルフェニル トリフルオロメチル エーテル

カリウム 2-メチルプロパン-2-オラート (6.10 g) の テトラヒドロフラン (80 mL) 懸濁溶液にメチル(トリフェニル)ホスホニウム ヨウ化物 (22.1 g) を氷冷下5分かけて加えた。反応混合物を30分間攪拌後、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (8.00 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して標題化合物 (5.30 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.75 (1H, d, J =

17.7 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 17.7, 10.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

[0327] B) 2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)オキシラン

4-エテニルフェニル トリフルオロメチル エーテル (5.30 g) のクロロホルム (50 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (11.4 g) を室温下に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (4.20 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 5.2, 4.0$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 4.0, 2.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0328] C) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール

2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)オキシラン (4.20 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に室温下でナトリウムメトキシド (5.56 g) を加えた。反応混合物を60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えて、水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.75 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 3.33-3.45 (4H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0329] D) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール

2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール (2.70 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (6.28 g) を室温下に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、不溶物をろ別した。ろ液をチオ硫酸ナトリウム、続いて

て飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製して標題化合物（2.00 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (2H, d, J = 9.2 Hz).

[0330] E) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン

2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (2.00 g) のエタノール (80 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.70 g) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.18 g) を室温下で加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミンの粗生成物 (1.50 g) を得た。得られたN-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミンの粗生成物 (1.50 g) のメタノール (50 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水, 0.20 g) を室温下で加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (1.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 8.1, 3.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[0331] F) 2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.00 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (60 mL) とピリジン (10 mL) の混合溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.62 g) を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水を加えた。析出した固体をろ取し、水で洗浄して、標題化合物 (2.09 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.0.

[0332] G) N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (157 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に2-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタンアミン (118 mg) とトリエチルアミン (191 μ L) を室温下で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (102 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 411.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3H, s), 3.55–3.71 (2H, m), 4.33–4.50 (2H, m), 4.99–5.13 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.27–7.39 (3H, m), 7.42–7.53 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 10.51 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 10.83 (1H, brs).

[0333] 実施例8

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (907 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID $\times$ 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (429 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 395.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.70–1.90 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.81 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 7.26–7.38 (3H, m), 7.38–7.51 (2H, m), 8.02 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.83 (1H, brs).

[0334] 実施例9

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (907 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (439 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 395.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70–1.89 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.81 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.25–7.37 (3H, m), 7.38–7.51 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 10.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.82 (1H, brs).

[0335] 実施例10

8-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0336] A) メチル N-(4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 226.1.

[0337] B) 8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチル N-(4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.31 g) のエタノール溶液 (120 mL) に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.00 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別した。ろ液を80°Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (870 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 164.2.

[0338] C) 8-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 409.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.75–1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.54–4.74 (2H, m), 4.89 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.82–6.91 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29–7.40 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.33 (1H, brs), 10.33 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

[0339] 実施例11

6-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0340] A) 4-ニトロフェニル 6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキシレート

実施例1の工程A、実施例10の工程Bおよび実施例7の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 164.2.

[0341] B) 6-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 409.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.77–1.97 (2H, m), 2.47 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.90 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31–7.39 (2H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 8.79 (1H, brs), 10.65 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0342] 実施例12

N-(2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0343] A) 2-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-アミン 塩酸塩

実施例2の工程CからFと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 217.1.

[0344] B) N-(2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 409.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89-1.02 (6H, m), 1.92-2.18 (1H, m), 4.57-4.73 (2H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 6.96-7.06 (1H, m), 7.09-7.22 (3H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 8.74 (1H, brs), 10.60 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0345] 実施例13

N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0346] A) アミノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチル

1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (31.1 mL) を1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (10 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に-78°Cで加え、窒素雰囲気下、同温で50分間攪拌した。ここにエチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (6.23 g) を同温で加えた後、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を1 M塩酸に氷冷下で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してオキソ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチルの粗生成物 (2.50 g) を得た。得られた粗生成物から、実施例2の工程DからEと同様の方法により標題化合物 (590 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 264.1.

[0347] B) ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチル

アミノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチル (590 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に二炭酸-tert-ブチル (430 mg) を加えた。反

応混合物を室温で2日間攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (952 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53 (9H, s), 3.99–4.33 (2H, m), 5.32 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.63 (1H, brs), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0348] C) (2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム (41.8 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁溶液に((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチル (100 mg) を氷冷下で加えた後、同温で30分間攪拌した。ここに無水硫酸マグネシウムを加えた後、水を1滴、続いて酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (54.8 mg) を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 320.1.

[0349] D) N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (52 mg) に2 M塩化水素/エタノール溶液 (2 mL) を加えた。反応混合物を60°Cで2分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、トリエチルアミン (0.045 mL)、および4-ニトロフェニル 2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキシレート (50.9 mg) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してN-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドを含む粗生成物を得た。得られた粗生成物をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取

し、得られた画分に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (32.2 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 397.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.51–3.80 (2H, m), 4.29–4.53 (2H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.28–7.35 (4H, m), 7.40–7.51 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 10.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.79 (1H, brs).

[0350] 実施例14

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0351] A) (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (2.20 mL) をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈した後、((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸エチル (200 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を同温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (78 mg) を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 348.2.

[0352] B) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
実施例13の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 425.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.70 (1H, s), 4.55–4.76 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.13–7.22 (3H, m), 7.37–7.46 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J = 4.9, 1

.5 Hz), 8.51 (1H, s), 10.93 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0353] 実施例15

N-(シクロプロピル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0354] A) 1-シクロプロピル-N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン

実施例2の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 246.1.

[0355] B) 1-シクロプロピル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン

1-シクロプロピル-N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン (4.2 g) のエタノール (100 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水, 1.823 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌後、2 M塩酸/エタノール溶液 (1 mL) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (45 mL) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して1-シクロプロピル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン (0.924 g) を得た。

MS (API+), found: 215.2.

[0356] C) 1-シクロプロピル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン塩酸塩

実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 215.1.

[0357] D) N-(シクロプロピル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 407.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35–0.55 (2H, m), 0.55–0.69 (2H, m), 1.14–1.31 (1H, m), 4.43–4.55 (1H, m), 4.59–4.77 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.11–7.22 (3H, m), 7.38–7.48 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 8.38 (1H, brs), 10.44 (1H, d, J = 7.5 Hz).

[0358] 実施例16

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0359] A) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン-1-アミン

1-ブチル-N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン (4.2 g) のエタノール (100 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.823 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌後、2 M塩化水素/エタノール溶液 (1 mL)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (45 mL) を加え、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン-1-アミン (0.524 g) を得た。

MS (API+), found: 217.2.

[0360] B) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン-1-アミン 塩酸塩

実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 233.2.

[0361] C) 2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 409.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86–1.01 (3H, m), 1.23–1.51 (2H, m), 1.68–1.94 (2H, m), 4.58–4.75 (2H, m), 4.96 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 7.10–7.22 (3H, m), 7.31–7.38 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.99 (1H, s), 10.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0362] 実施例17

1-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0363] A) 1-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.40 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に1 Mカリウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラン/テトラヒドロフラン溶液 (6.6 mL) を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで30分間攪拌後、ヨウ化メチル (2.00 g) を同温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、続いて飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.10 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

[0364] B) 1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

1-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (0.40 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) とピリジン (1 mL) の混合溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (0.75 g) を加えた。反応混合物を45°Cで30分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.30 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.43 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz), 7.42–7.47 (3H, m), 8.26–8.33 (3H, m).

[0365] C) 1-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz) 1.83–1.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.69 (2H, s), 4.91 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27–7.37 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 10.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0366] 実施例18

N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0367] A) 4-(N-ヒドロキシプロパンイミドイル)フェノール

実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.1.

[0368] B) 4-(1-アミノプロピル)フェノール

実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.74 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.36–1.62 (2H, m), 3.56 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.59–6.72 (2H, m), 7.02–7.14 (2H, m).

[0369] C) (1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

4-(1-アミノプロピル)フェノール (10.4 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液にトリエチルアミン (11.5 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (19.1 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで粉碎し、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (13.8 g) を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 250.2.

[0370] D) (1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

クロロジフルオロメタン雰囲気下、(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)

カルバミン酸 tert-ブチル (833 mg) とベンジルトリエチルアンモニウム 塩化物 (226 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に8 M水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (832 mg) を得た。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.49–1.71 (2H, m), 4.26–4.45 (1H, m), 6.90–7.47 (6H, m).

[0371] E) 1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (830 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル (10 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (643 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.67–2.10 (2H, m), 4.06–4.24 (1H, m), 6.99–7.62 (5H, m), 8.51 (3H, brs).

[0372] F) N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.67–1.91 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.77 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.91–7.50 (7H, m), 7.94–8.10 (1H, m), 10.30 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.82 (1H, brs).

[0373] 実施例19

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0374] A) メチルN-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)グリシナート

メチル グリシナート 塩酸塩 (13.9 g) と2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフル

オロメチル)ピリジン(5.0 g)のエタノール(100 mL)溶液にトリエチルアミン(15.4 mL)を加えた。反応混合物を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を水で粉碎後、ろ取し、エタノールで洗浄して標題化合物(5.09 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.74 (1H, s).

[0375] B) 7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)グリシナート(5.09 g)のエタノール(200 mL)溶液に塩化スズ(II)二水和物(20.6 g)を加えた。反応混合物を80°Cで2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/エタノールに溶解後、飽和アンモニア水溶液を加え、pHを9に調節し、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物(1.10 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.04 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.93 (1H, s), 10.61 (1H, brs).

[0376] C) 2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(300 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)とピリジン(0.5 mL)の混合溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル(418 mg)を加えた。反応混合物を45°Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製して標題化合物(220 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.63 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.44 (1H, s).

[0377] D) 2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミ

ド

2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (220 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩 (191 mg) とトリエチルアミン (0.3 mL) を室温下に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して粗生成物を得た。粗生成物をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (72 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 463.2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 4.0$ Hz) 1.84–1.92 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.91 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33–7.36 (3H, m), 8.28 (1H, s), 9.62 (1H, s), 10.33 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0378] 実施例20

2-オキソ-7-フェニル-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (140 mg)、フェニル硼酸 (49 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (37 mg) の1,2-ジメトキシエタン (4 mL) 溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を室温下に加えた。反応混合物を加熱還流下、終夜攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (72 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 471.3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.87–1.93 (2H, m), 4.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.92 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36–7.38 (3H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 7.55–7.57 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.79 (1H, s), 10.41 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0379] 実施例21

6-ブロモ-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

[0380] A) エチルN-(3,5-ジブロモピラジン-2-イル)グリシナート

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン (16.0 g) および炭酸セシウム (26.7 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (90 mL) 溶液に2-クロロ酢酸エチル (8.1 mL) を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、65°Cで終夜撹拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.6 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.75 (1H, brs), 8.04 (1H, s).

[0381] B) 7-ブロモ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

エチルN-(3,5-ジブロモピラジン-2-イル)グリシナート (4.20 g) および2,4-ジメトキシベンジルアミン (2.20 g) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (5 mL) を室温下に加えた。反応混合物をマイクロウェーブを用いて135°Cで2.5時間撹拌後、室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールで結晶化して標題化合物 (1.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4

.92 (1H, s), 5.22 (2H, s), 6.38–6.42 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (1H, s).

[0382] C) 6-ブromo-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

窒素雰囲気下、7-ブromo-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.7 g) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液にトリホスゲン (0.81 g) を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を50°Cで2.5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (30 mL) で希釈し、1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩(1.26 g) とトリエチルアミン (2.15 mL) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液に室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を60°Cで30分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.5 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.79–1.91 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.72 (2H, dd, $J = 18.8, 14.8$ Hz), 4.86 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J = 16.8, 14.4$ Hz), 6.38–6.41 (2H, m), 7.15–7.20 (3H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.88 (1H, s), 9.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0383] D) 6-ブromo-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

6-ブromo-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド (300 mg) にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、75°Cで1時間攪拌後、水を加え、2 M水酸化ナトリウム水溶液でpHを10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル)

)で精製して標題化合物(40 mg)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 471.9.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83-1.91 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.87 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.70 (1H, d, J = 6.8 Hz).

[0384] 実施例22

3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

[0385] A) 4-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

6-ブロモ-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド(800 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)およびメタノール(10 mL)混合溶液に10%パラジウム-炭素(50%含水、120 mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、30℃で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製して標題化合物(610 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.85-1.91 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.90 (1H, q, J = 7.2 Hz), 5.27 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J = 11.2, 3.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.6 Hz), 10.12 (1H, d, J = 10.0 Hz).

[0386] B) 3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

実施例21の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 394.0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.89 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.01 (1H, s), 10.09 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0387] 実施例23

6-メチル-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

[0388] A) 4-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

窒素雰囲気下、6-ブロモ-4-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド (1.0 g) と (1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II) (150 mg) の1,4-ジオキサン (15 mL) 溶液に1 Mジメチル亜鉛(II)/ヘキサン溶液 (4 mL) を室温に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80℃で30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (730 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.83-1.88 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.89 (1H, q, J = 7.2 Hz), 5.27 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 10.0 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0389] B) 6-メチル-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド

4-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロ

メトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド (730 mg) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を室温下に加えた。反応混合物を70℃で15分間攪拌後、水を加え、4 M水酸化ナトリウム水溶液でpHを10以上に調整し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (150 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 410.2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82-1.90 (2H, m), 2.45 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.88 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.98 (1H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0390] 実施例24

N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (548 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (265 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 411.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.28 (3H, s), 3.54-3.73 (2H, m), 4.31-4.53 (2H, m), 4.97-5.14 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.51 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.83 (1H, brs).

[0391] 実施例25

N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキ

ソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (548 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (273 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 411.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (3H, s), 3.55–3.71 (2H, m), 4.33–4.51 (2H, m), 4.99–5.14 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.26–7.37 (3H, m), 7.42–7.53 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 10.51 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.83 (1H, brs).

[0392] 実施例26

7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0393] A) メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

実施例19の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[0394] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

実施例19の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.00 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.50 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.66 (1H, s).

[0395] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (12.5 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) とジメチルスルホキシド (600 mL) の混合溶液に1 Mカリウム 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン/テトラヒドロフラン溶液 (63.6 mL) を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物

を0℃で30分間攪拌後、[2-(クロロメトキシ)エチル](トリメチル)シラン (11.3 mL) を同温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、水、続いて飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (6.86 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (9H, s), 0.90 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.07 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.31 (2H, s), 7.55 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

[0396] D) 7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

窒素雰囲気下、7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (4.05 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にトリホスゲン (2.37 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を40℃で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (40 mL) で希釈し、1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩 (3.07 g) とトリエチルアミン (3.03 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.08 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (9H, s), 0.93 (3H, t, $J = 9.2$ Hz), 1.80-1.86 (2H, m), 3.65 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (2H, dd, $J = 17.6, 7.6$ Hz), 4.87 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.27 (2H, dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.86 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0397] E) 7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)

-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (4.08 g) にトリフルオロ酢酸 (18 mL) と水 (2 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.64 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 521.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81–1.87 (2H, m), 4.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.87 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.20 (1H, s), 10.07 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0398] 実施例27

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (520 mg)、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (231 mg) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (116 mg) の1,2-ジメトキシエタン (12 mL) 溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液 (4 mL) を室温下で加えた。反応混合物を加熱還流下、終夜攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (372 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 421.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.83–1.90 (2H, m)

, 4.80 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 4.90 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 18.0, 10.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.12 (1H, s), 10.38 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0399] 実施例28

N-(1-(ビフェニル-4-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0400] A) トリフルオロメタンスルホン酸 4-(1-(((2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)カルボニル)アミノ)プロピル)フェニル

N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.00 g) のピリジン (30 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸 無水物 (0.621 mL) を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、0.5 M塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.34 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 459.1.

[0401] B) N-(1-(ビフェニル-4-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

トリフルオロメタンスルホン酸 4-(1-(((2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)カルボニル)アミノ)プロピル)フェニル (125 mg) の水 (1.5 mL) と1,2-ジメトキシエタン (3 mL) 混合溶液にフェニルボロン酸 (36.5 mg)、炭酸カリウム (150 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (15.7 mg) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、マイクロウェーブを用いて150℃で20分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製

して粗生成物を得た。粗生成物をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (29.8 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 387.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.73-1.94 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.82 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.26-7.52 (6H, m), 7.56-7.71 (4H, m), 8.03 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.82 (1H, brs).

[0402] 実施例29

7-エチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (177 mg) のメタノール (25 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水, 18 mg) を窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (135 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 423.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.82-1.89 (2H, m), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.66 (2H, dd, $J = 20.0, 18.4$ Hz), 4.90 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.32 (1H, brs), 10.38 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0403] 実施例30

N-(1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリ

ド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0404] A) 6-メトキシピリダジン-3-カルボニトリル

3-クロロ-6-メトキシピリダジン (5 g) およびシアン化亜鉛 (4.87 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (1.917 g) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (1.584 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、100°Cで2日間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.20 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19-4.28 (3H, m), 7.03-7.15 (1H, m), 7.64-7.73 (1H, m).

[0405] B) 1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)プロパン-1-オン

6-メトキシピリダジン-3-カルボニトリル (1.9 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に3 M臭化エチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (5.62 mL) を氷冷下加えた。反応混合液を窒素雰囲気下、0°Cで1時間攪拌後、1 M塩酸を同温で加え、室温で更に5分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.323 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.35 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.23 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0406] C) 1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)プロパン-1-アミン

実施例2の工程DからEと同様の方法によって標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168.2.

D) N-(1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ

ピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 343.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.70–1.99 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.43 (2H, s), 5.01 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.9$, 4.9 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 4.9$, 1.5 Hz), 10.42 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.81 (1H, s).

[0407] 実施例31

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0408] A) 3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (20 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (10.5 g)、およびトリエチルアミン (24.9 mL) の N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (16.4 g) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (20.5 g) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (22.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.30–7.42 (1H, m), 7.51–7.65 (2H, m).

[0409] B) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

実施例2の工程CからFと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 221.1.

C) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキ

ソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 413.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.95 (3H, m), 1.81 (2H, quin, J = 7.3 Hz), 4.35-4.47 (2H, m), 4.81 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.44-7.58 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 10.30 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.81 (1H, s).

[0410] 実施例32

N-(1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例2の工程CからF、および実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 425.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71-1.95 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.05-5.26 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, brs), 7.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.43 (1H, brs).

[0411] 実施例33

N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 327.1.

[0412] 実施例34

N-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例30の工程AからB、実施例2の工程DからE、および実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 413.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.70–1.88 (2H, m), 4.40 (2H, s), 5.00 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27–7.42 (2H, m), 7.49 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 10.43 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.81 (1H, s).

[0413] 実施例35

7-シクロプロピル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-メチル-N-ニトロソ尿素 (577 mg) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液に3 M水酸化カリウム溶液 (6 mL) を氷冷下ゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (118 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に氷冷下ゆっくりと加えた。続いて、酢酸パラジウム (II) (25 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌後、酢酸を数滴加えた。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (43 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 435.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.69–0.73 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.00–1.05 (2H, m), 1.82–1.90 (3H, m), 4.60–4.71 (2H, m), 4.89 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.31 (1H, s), 10.30 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0414] 実施例36

7-イソプロピル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

ル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0415] A) 2-オキソ-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-N-(1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例27と同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 3.9$ Hz), 1.84–1.93 (2H, m), 2.17 (3H, s), 4.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.92 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.19 (1H, s), 5.41 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34–7.38 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.82 (1H, s), 10.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0416] B) 7-イソプロピル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例29と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.2.

[0417] 実施例37

6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0418] A) メチルN-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

メチル グリシナート 塩酸塩 (15.0 g) と2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン (21.0 g) のエタノール (100 mL) 溶液にトリエチルアミン (30.9 mL) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、続いて飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (16.3 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.98 (1H, t, $J = 5.2$ Hz).

[0419] B) 6-クロロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (13.3 g) のエタノール (650 mL) 溶液に塩化スズ (II) 二水和物 (98.0 g) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥して標題化合物 (9.4 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.95 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, s), 10.49 (1H, s).

[0420] C) 6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン

実施例26の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (9H, s), 0.90 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.58 (2H, t, J = 8.0 Hz), 4.09 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, brs).

[0421] D) 6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

窒素雰囲気下、6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン (7.9 g) とトリエチルアミン (7.63 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にトリホスゲン (5.98 g) を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を45°Cで2時間攪拌後、1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩 (7.72 g) を加え、更に60°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (7.0 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.02 (9H, s), 0.90-1.01 (5H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 11.2 Hz), 4.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.88-4.90 (1H, m), 5.30 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 11.6 Hz), 9.80 (1H, d, J = 9.2 Hz).

[0422] E) 6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例26の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 429.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-1.93 (2H, m), 4.64 (2H, d, J = 2.0 Hz), 4.85-4.90 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17-7.19 (3H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.81 (1H, s), 9.96 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0423] 実施例38

N-(1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例28の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 391.2.

[0424] 実施例39

2-オキソ-N-(1-(4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例28の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 351.2.

[0425] 実施例40

N-(1-(4-イソプロピルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

2-オキソ-N-(1-(4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (46 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にパラジウム-炭素-エチレンジアミン錯体 (15 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下留去した後、残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (50%含水、15 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18, 移動相:

水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (22.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 353.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.68–1.85 (2H, m), 2.75–2.94 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.73 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.15–7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.29 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.81 (1H, brs).

[0426] 実施例41

N-(1-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例28の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 393.2.

[0427] 実施例42

N-(2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0428] A) アミノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル 塩酸塩

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (10 g) を2 Mアンモニア/メタノール溶液 (105 mL) に溶解させ、チタン(IV)テトライソプロポキシド (15.4 mL) を氷冷下で加えた。反応混合物を同温で10分間攪拌後、トリメチルシランカルボニトリル (7.83 g) を加え、室温で終夜攪拌した。続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をセライトを用いてろ別後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (20 mL) を氷冷下で加え、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (10.0 g) を得た。

MS (API+), found: 200.0.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.91–6.12 (1H, m), 7.47–7.62 (2H, m), 7.74–7.95 (2H, m), 9.61 (3H, brs).

[0429] B) 2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド

アミノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル 塩酸塩 (3 g)、炭酸カリウム (4.92 g) およびジメチルスルホキシド (30 mL) の混合物に35%過酸化水素水 (3.12 mL) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で更に5分間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (2.15 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.1.

[0430] C) N-(2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.28–4.50 (2H, m), 5.45 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.24–7.41 (4H, m), 7.51–7.60 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.66 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 10.81 (1H, s).

[0431] 実施例43

N-(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.46 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64–7.74 (2H, m), 7.93–8.00 (1H, m), 10.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.86 (1H, s).

[0432] 実施例44

7-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0433] A) 2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボニトリル

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.00 g)、シアン化亜鉛 (579 mg)、亜鉛 (81 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液にジ-tert-ブチルホスフィンパラジウム (0) (126 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、110°Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (598 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (9H, s), 0.97 (2H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.34 (2H, s), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.14 (1H, s).

[0434] B) 7-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例26の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (9H, s), 0.91-1.00 (5H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.66-4.79 (2H, m), 4.88 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.29-5.37 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.01 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0435] C) 7-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例26の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 418.0.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.85–1.92 (2H, m), 4.65–4.75 (2H, m), 4.87 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31–7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.79 (1H, s), 10.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0436] 実施例45

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0437] A) 2-ニトロアセトアミド

ニトロ酢酸エチル(45.0 g) の28%アンモニア (300 mL) 水溶液を室温で24時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、1 M塩酸を用いてpHを3に調整後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (35 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.28 (2H, s), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, s).

[0438] B) 3-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール

2-ニトロアセトアミド (16.9 g) と(3E)-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン (30.0 g) のエタノール (700 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (22.1 g) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を90℃で2時間攪拌後、1 M塩酸を用いてpHを2に調整し、室温で更に30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.5 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 11.02 (1H, brs).

[0439] C) 2-クロロ-3-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン

3-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (5.5 g) に五塩化リン (25.0 g) を室温下で加えた。反応混合物を170℃で2.5時間攪拌後、室温まで冷却し、氷水にゆっくりと注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0440] D) メチルN-(6-トリフルオロメチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート
実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, brs), 8.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0441] E) 6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(6-トリフルオロメチル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (3.37 g) のエタノール (75 mL) 溶液に塩化スズ (II) 二水和物 (14.2 g) を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和アンモニア水溶液を加え、pHを9に調整し、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.04 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 4.19 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0442] F) 2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例26の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.79–1.93 (2H, m), 4.66–4.75 (2H, m), 4.85 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32–7.36 (3H, m), 7.63 (1H, brs), 10.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0443] 実施例46

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.10 g)、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (539 mg) および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (100 mg) の1,2-ジメトキシエタン (15 mL) と水 (5 mL) の混合溶液に炭酸セシウム (1.67 g) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、マイクロウェーブを用いて120℃で4時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (500 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 421.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.84-1.94 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 17.4, 7.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.14 (1H, s), 10.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0444] 実施例47

6-ベンジル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (420 mg)、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (181 mg) および(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (50 mg) の1,2-ジメトキシエタン (15 mL) と水 (5 mL) の混合溶液に炭酸セシウム (645 mg) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、マイクロウェーブを用いて100℃で40分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (100 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 485.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.60–1.68 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.80 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08–7.19 (8H, m), 7.25–7.34 (2H, m), 9.69 (1H, s), 10.34 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

[0445] 実施例48

2-オキソ-N-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロ

ピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (42.5 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、15 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (27.9 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 395.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52–1.86 (6H, m), 2.62–2.82 (1H, m), 3.34–3.50 (2H, m), 3.86–4.00 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.74 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.15–7.28 (4H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.29 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.80 (1H, brs).

[0446] 実施例49

N-(1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド
[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0447] A) 6-メトキシニコチノニトリル

6-クロロニコチノニトリル (10.0 g) のメタノール (100 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (7.80 g) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (8.8 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.00 (3H, s), 6.83 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.4 Hz).

[0448] B) 6-メトキシニコチン酸

6-メトキシニコチノニトリル (5.00 g) のエタノール (100 mL) 溶液に2 M 水酸化カリウム水溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、2 M塩酸でpHを4-5に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (4.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (3H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 8.11-8.15 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.0 (1H, s).

[0449] C) N,6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミド

6-メトキシニコチン酸 (4.2 g)、N-メトキシメチルアミン 塩酸塩 (3.8 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (7.6 g) および4-ジメチルアミノピリジン (0.32 g) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (10.0 g) を加え、更に室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製して標題化合物 (3.6 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.72–6.77 (1H, m), 7.97–8.00 (1H, m), 8.62–8.65 (1H, m).

[0450] D) 1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-1-オン

N,6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミド (3.6 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に -40°C で3 M臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (18 mL) を加えた。反応混合物を同温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (2.9 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.00 (3H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 8.4, 0.4$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0451] E) 1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-1-アミン

1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-1-オン (2.9 g) のエタノール (50 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (1.5 g) とトリエチルアミン (2.1 g) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体 (800 mg) のメタノール (10 mL) 溶液にラネーニッケル (160 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下 (50 psi)、 50°C で3時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (600 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.76 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.45–1.61 (2H, m), 3.35 (2H, brs), 3.64–3.67 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz).

[0452] F) N-(1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-1-アミン (100 mg) のN,N-ジメ

チルホルムアミド (10 mL) 溶液に2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (223 mg) およびトリエチルアミン (181 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (80 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 342.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.83–1.95 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.62–4.75 (2H, m), 4.87 (1H, q, d, $J = 7.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.16 (1H, s), 10.40 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0453] 実施例50

N-(1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0454] A) 5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル

2-クロロ-5-メトキシピリミジン (4.4 g) および1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (6.7 g) のジメチルスルホキシド (114 mL) および水 (18 mL) の混合溶液にシアン化カリウム (4.00 g) を加えた。反応混合物を70°Cで5時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (3.5 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02 (3H, s), 8.47 (2H, s).

[0455] B) 1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロパン-1-オン

実施例30の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.23 (2H, q, $J =$

7.2 Hz), 4.02 (3H, s), 8.53 (2H, s).

[0456] C) N-ベンジル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロパン-1-アミン

1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロパン-1-オン (500 mg) およびベンジルアミン (308 mg) の1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (953.5 mg) を加えた。反応混合物を25°Cで終夜攪拌後、ジクロロメタンを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (700 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.77–1.83 (2H, m), 3.61 (2H, dd, $J = 15.3, 12.9$ Hz), 3.82 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.94 (3H, s), 7.20–7.36 (5H, m), 8.40 (2H, s).

[0457] D) 1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロパン-1-アミン

N-ベンジル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロパン-1-アミン (700 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、100 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下 (20 psi)、室温で5時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (500 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.69–1.79 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92–4.02 (1H, m), 8.38 (2H, s).

[0458] E) N-(1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.96–2.09 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.60 (2H, q, $J = 18.0$ Hz), 5.17 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.95–6.98 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.40 (2H, s), 9.46 (1H, s), 10.63 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0459] 実施例51

6-エチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,

3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例29と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 423.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.83–1.93 (2H, m), 2.71–2.77 (2H, m), 4.66 (2H, s), 4.87–4.92 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13–7.18 (3H, m), 7.33–7.37 (2H, m), 9.91 (1H, s), 10.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0460] 実施例52

6-メトキシ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0461] A) メチル N-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

エチルN-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.50 g) のメタノール (40 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (469 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.4 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.67 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.29 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.22 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.11 (1H, s).

[0462] B) 6-メトキシ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

メチルN-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.40 g) のエタノール (40 mL) 溶液に塩化スズ (II) 二水和物 (8.00 g) を加えた。反応混合物を80°Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去して6-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの粗生成物 (9.4 g) を得た。6-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの粗生成物 (4.00 g) およびジイソプロピルエチルアミン (10 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液にトリホスゲン (602 mg) を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物

を45℃で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩（602 mg）を加え、更に65℃で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC（C18，移動相：水/アセトニトリル（0.1%TFA含有系））にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物（90 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 425.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.82–1.91 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.56–4.68 (2H, m), 4.85–4.90 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16–7.22 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.61 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.64 (1H, s).

[0463] 実施例53

N-(1-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0464] A) (1-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル（303 mg）、シクロプロピルメタノール（104 mg）とトリブチルホスフィン（394 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン（457 mg）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、ヘキサンを加え、析出した固体をろ別し、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（292 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 306.2.

[0465] B) N-(1-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例18の工程Eと同様の方法により(1-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (292 mg) から得られた塩酸塩 (217 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (6 mL) 溶液に2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (282 mg) およびトリエチルアミン (0.456 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を酢酸エチル/メタノールで粉碎後、ろ取り、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (136 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 381.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.20-0.37 (2H, m), 0.48-0.64 (2H, m), 0.83 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09-1.32 (1H, m), 1.64-1.88 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.41 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 4.70 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.81-6.93 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.23 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.80 (1H, s).

[0466] 実施例54

2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0467] A) N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-イミン

実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06-1.23 (3H, m), 2.54-2.90 (2H, m), 7.47-7.78 (4H, m), 8.14-8.53 (1H, m).

[0468] B) 1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-アミン

N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-イミン (2.15 g) のエタノール (100 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (200 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(NH, ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (988 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.62–1.77 (2H, m), 3.89 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0469] C) 2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.89 (2H, quin, $J = 7.3$ Hz), 4.67 (2H, s), 4.93 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 9.16 (1H, brs), 10.48 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0470] 実施例55

2-オキソ-N-((ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0471] A) N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例31の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167.1.

[0472] B) ピリジン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン

N-メトキシ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (2.7 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に0.5 M臭化(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)マグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (32.5 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.69 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.0.

[0473] C) 1-(ピリジン-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン 塩酸塩

実施例1の工程CからEと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 269.0.

[0474] D) 2-オキソ-N-((ピリジン-2-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 444.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.74 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.09-7.25 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.66 (1H, td, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz), 9.24 (1H, brs), 11.41 (1H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0475] 実施例56

N-((3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0476] A) (3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン

実施例31の工程Aおよび実施例55の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 286.0.

[0477] B) 1-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン

実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 301.1.

[0478] C) 1-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン

1-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン (460 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に1.1 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液 (4.18 mL) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、80℃で終夜攪拌後、1 M塩酸を加え、室温で更に15分間攪拌した。続いて、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (398 mg) を得た。

MS (API+), found: 270.1.

[0479] D) N-((3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 462.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.62-4.83 (2H, m), 6.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27-7.36 (2H, m), 7.91 (1H, dd, J = 5.1, 1.3 Hz), 8.38 (1H, brs), 10.79 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0480] 実施例57

N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例55の工程B、実施例1の工程CからE、および実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 447.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (3H, s), 4.60-4.77 (2H, m), 6.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.33-7.48 (3H, m), 7.94 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.00 (1H, brs), 10.68 (1H,

d, $J = 7.5$ Hz).

[0481] 実施例58

N-(2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0482] A) (シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

アミノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル 塩酸塩 (3 g) およびトリエチルアミン (3.31 mL) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に二炭酸ジtert-ブチル (3.03 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、二炭酸ジtert-ブチル (500 mg) を室温で追加し、更に2日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルパッドでろ過し、酢酸エチルで溶出した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (4.14 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 5.01–5.24 (1H, m), 5.82 (1H, brs), 7.22–7.34 (2H, m), 7.49–7.60 (2H, m).

[0483] B) (2-アミノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

塩化コバルト(II) (328 mg) および(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (400 mg) のメタノール (8 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (478 mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を氷冷下で40分間攪拌後、1 M塩酸 (10 mL) を加え、室温で更に10分間攪拌した。反応混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (360 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.1.

[0484] C) (2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-アミノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 t

tert-ブチル (180 mg) および37%ホルムアルデヒド水溶液 (109 mg) のメタノール (5 mL) 溶液にボラン-2-ピコリン錯体 (180 mg) を氷冷下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、1 M塩酸 (5 mL) を室温で加え、同温で更に10分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (118 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 349.1.

[0485] D) N^2, N^2 -ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,2-ジアミン 二塩酸塩

(2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (117 mg) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (128 mg) を得た。

MS (API+), found: 249.1.

[0486] E) N-(2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 424.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (6H, s), 2.35-2.78 (2H, m), 4.29-4.52 (2H, m), 4.89 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 10.38 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 10.81 (1H, s).

[0487] 実施例59

N-(2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0488] A) 2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,2-ジアミン

2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (5 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にナトリウムチオメトキシド (1.24 g) を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、NHシリカゲルパッドでろ過し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (4.23 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.99-8.10 (2H, m).

[0489] B) 2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタナミン

実施例1の工程C、および実施56の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 235.0.

[0490] C) N-(2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.05 (3H, s), 2.97 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.69 (2H, s), 5.24 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7, 5.1$ Hz), 7.12-7.25 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 8.03 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 9.55 (1H, brs), 10.76 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0491] 実施例60

N-(2-(メチルスルホニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (54.0 mg) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (68.7 mg) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、5分間攪拌した。続いて、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで粉碎後、ろ取し、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (38.2 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 459.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, s), 3.63 (1H, dd, $J = 14.7, 4.5$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 14.5, 9.2$ Hz), 4.26–4.56 (2H, m), 5.46 (1H, t d, $J = 8.5, 3.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.33–7.41 (2H, m), 7.53–7.61 (2H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 10.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.82 (1H, s).

[0492] 実施例61

N-(1-(5-メトキシピリジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0493] A) 5-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル

2-ブロモ-5-メトキシピリジン (21 g) およびトリエチルアミン (55 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) およびメタノール (100 mL) の混合溶液に1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパン (7.0 g) および酢酸パラジウム (II) (3.6 g) を加えた。反応混合物を一酸化炭素雰囲気下 (5.0 MPa)、100°Cで24時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (10.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.25–7.29 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[0494] B) 5-メトキシピリジン-2-カルボン酸

5-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (4.0 g) のメタノール (50 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (5.0 g) の水 (10 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌後、2 M塩酸でpHを4-5に調整し、沈殿をろ取した

。得られた固体を水で洗浄後、乾燥して標題化合物 (2.4 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.49–7.51 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 12.85 (1H, s).

[0495] C) N-(1-(5-メトキシピリジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例49の工程CからE、および実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.77–1.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.82 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz), 7.28–7.36 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0496] 実施例62

6-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0497] A) 6-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.00 g)、シアン化亜鉛 (126 mg)、亜鉛 (200 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (100 mg) および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (100 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、120°Cで6時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (320 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (9H, s), 0.92–1.00 (5H, m), 1.84–1.98 (2H, m), 3.61–3.67 (2H, m), 4.66–4.78 (2H, m), 4.85–4.90 (1H, m), 5.30–5.38 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0498] B) 6-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (320 mg) にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (10 mg) を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 418.2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.76–1.84 (2H, m), 4.34–4.43 (2H, m), 4.80–4.85 (2H, m), 7.31–7.36 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 11.27 (1H, s).

[0499] 実施例63

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0500] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン (12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.

8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 338.0.

[0501] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.0.

[0502] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0°Cで1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液 (17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 406.0.

[0503] D) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (6.12 g) のメタノール (150 mL) 溶液に炭酸銀 (I) (7.75 g)、三フッ化ホウ素ジエチルエ

ーテル錯体 (3.29 mL) を室温で加えた。反応混合物を50℃で20時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.78 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 235.1.

- [0504] E) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (4.78 g) のエタノール (120 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (2.84 g) およびトリエチルアミン (5.69 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で5.5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミンの粗生成物を得た。得られた粗生成物のエタノール (160 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、350 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下留去した。残渣の酢酸エチル (10 mL) 溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (100 mL) を加えた後、室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34 (3H, s), 3.58-3.74 (2H, m), 4.58 (1H, dd, $J = 6.6, 5.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.57 (3H, brs).

- [0505] F) 7-ヨード-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド [2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.11 g) のテトラヒドロフラン (42.0 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (647 mg) のテトラヒドロフラン (6.30

mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、40°C で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフランを加えた後、溶媒を減圧下留去する操作を3回繰り返した。残渣をテトラヒドロフラン (21.0 mL) で希釈し、2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩 (889 mg) とトリエチルアミン (1.15 mL) のテトラヒドロフラン (14.0 mL) 混合物に室温で加えた。反応混合物を60°Cで一晩攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.17 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 667.1.

[0506] G) 7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg)、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 (79.0 mg)、酢酸カリウム (60.7 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (11.2 mg) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、80°Cで一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの粗生成物 (100 mg) を得た。得られた粗生成物 (100 mg) のテトラヒドロフラン (1.50 mL) 溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.300 mL) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで30分攪拌後、35

%過酸化水素水 (53.0 μ L) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (43.3 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 557.2.

[0507] H) 7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (43.3 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 溶液に炭酸カリウム (10.8 mg) とヨードメタン (7.33 μ L) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (28.6 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 571.2.

[0508] I) 7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (28.6 mg) にトリフルオロ酢酸 (0.710 mL) と水 (79.5 μ L) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1.35 mL) に溶解し、8 Mアンモニア/メタノール溶液 (270 μ L) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した

。残渣をヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (18.8 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 441.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3H, s), 3.54–3.68 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.30–4.49 (2H, m), 4.98–5.11 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.28–7.36 (2H, m), 7.40–7.52 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.76 (1H, brs).

[0509] 実施例64

7-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (200 mg) をSFC (カラム : CHIRALPAK IA、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/メタノール = 860/140) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の小さい方の標題化合物 (78.3 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 441.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3H, s), 3.52–3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.26–4.52 (2H, m), 4.97–5.13 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.77 (1H, brs).

[0510] 実施例65

7-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (200 mg) をSFC (カラム : CHIRALPAK IA、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/メタノール = 860/140) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の大きい方の標題化合物 (60.0 mg)

を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 441.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3H, s), 3.53–3.67 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.27–4.51 (2H, m), 4.96–5.16 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41–7.54 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.02 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.76 (1H, brs).

[0511] 実施例66

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0512] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン (12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 338.0.

[0513] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.0.

[0514] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0℃で1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液(17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 406.0.

[0515] D) 3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (20.0 g)、N,N-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (10.5 g)、およびトリエチルアミン (24.9 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (16.4 g) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (20.5 g) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (22.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.30–7.42 (1H, m), 7.51–7.65 (2H, m).

[0516] E) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (3.52 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (39.5 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（2.33 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.62 (3H, s), 7.68–7.80 (1H, m), 7.86–7.96 (1H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 11.0, 2.1$ Hz).

[0517] F) 2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (4.51 g) の酢酸 (50 mL) 溶液に臭素 (1.12 mL) の酢酸 (5 mL) 溶液を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を50℃で1.5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (6.01 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.99 (2H, s), 7.73–7.84 (1H, m), 7.92–8.00 (1H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz).

[0518] G) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタノン

2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (6.01 g) のメタノール (60 mL) 溶液に炭酸銀 (I) (7.53 g) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (3.10 mL) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、60℃で4時間攪拌した後、不溶物をろ別し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと食塩水を加えた。析出した固体をろ別後、ろ液の有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (3.57 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.36 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.70–7.81 (1H, m), 7.83–7.92 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz).

[0519] H) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩

1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタノン (3.57 g) とヒドロキシルアミン 塩酸塩 (2.01 g) のエタノール (50 mL) 混合物にトリエチルアミン (3.99 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミンの粗生成物 (3.89 g) を得た。得られた粗生成物 (3.89 g) のエタノール (60 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (1.00 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解した後、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。溶媒を減圧下留去した後、析出した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (2.86 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (3H, s), 3.60-3.78 (2H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 7.62-7.84 (2H, m), 8.70 (3H, brs).

[0520] I) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (37.4 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (586 mg) のテトラヒドロフラン (5.60 mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、40°Cで3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフランを加えた後、溶媒を減圧下留去する操作を3回繰り返した。残渣をテトラヒドロフラン (18.7 mL) で希釈し、1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩 (858 mg) とトリエチルアミン (1.04 mL) のテトラヒドロフラン (12.4 mL) 混合物に室温でゆっくりと加えた。反応混合物を60°Cで一晩攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加

えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（1.58 g）を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 685.1.

[0521] J) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.58 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (1.19 g)、酢酸カリウム (935 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (23.1 mL) 溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (173 mg) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、80℃で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの粗生成物 (2.02 g) を得た。得られた粗生成物 (2.02 g) のテトラヒドロフラン (29.6 mL) 溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 (5.91 mL) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分攪拌後、35%過酸化水素水 (1.04 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、氷水を加え、1 M塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (1.24 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 575.2.

[0522] K) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

ル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.24 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (27.7 mL) 溶液に炭酸カリウム (300 mg) とヨードメタン (204 μ L) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (646 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 589.2.

[0523] L) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (646 mg) にトリフルオロ酢酸 (15.8 mL) と水 (1.77 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (30.1 mL) に溶解し、8 Mアンモニア/メタノール溶液 (5.91 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (402 mg) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 459.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (3H, s), 3.54-3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.29-4.49 (2H, m), 5.00-5.13 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.41-7.59 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)

), 10.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.76 (1H, brs).

[0524] 実施例67-I

N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (388 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 860/140) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の小さい方の標題化合物 (139 mg) を結晶として得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 459.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.29 (3H, s), 3.55–3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.28–4.51 (2H, m), 4.99–5.14 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41–7.59 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.02 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.76 (1H, brs).

[0525] 実施例67-II

N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0526] A) (5-ブロモピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル

5-ブロモピリジン-3-アミン (35.4 g) とピリジン (19.8 mL) のテトラヒドロフラン (600 mL) 混合物にクロロギ酸エチル (23.4 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (400 mL) を加え、室温で20分間攪拌した後、得られた固体をろ取して標題化合物 (29.0 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 245.1.

[0527] B) (5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル

(5-ブromoピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル(19.0 g) の濃硫酸 (37.2 mL) 溶液に発煙硝酸(26.1 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で72時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと氷に注いだ後、28%アンモニア水でpHを9に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加え、15分間攪拌した後、生じた固体をろ取り、ヘキサンで洗浄して標題化合物 (13.9 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 290.1.

[0528] C) 5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン

(5-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル (31.1 g) のメタノール (900 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (83.0 g) を室温で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、65℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下、150 mL程度まで留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で20分間攪拌した後、溶媒を減圧下、100 mL程度まで留去した。生じた固体をろ取り、水で洗浄して標題化合物 (16.6 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 170.2.

[0529] D) 2-クロロ-N-(5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-イル)アセトアミド

5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン(24.7 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (740 mL) 溶液に塩化クロロアセチル (23.2 mL) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (34.1 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 246.0.

[0530] E) N-(2-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロアセトアミド

2-クロロ-N-(5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-イル)アセトアミド (34.1 g)、塩化アンモニウム (44.6 g)、鉄 (27.1 g)、エタノール (823 mL) および水 (206 mL) の混合物を75℃で40分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフラン (500 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加えた後、反応混合物を15分間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した後、ろ液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加え、得られた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (26.3 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 216.1.

[0531] F) (3-((クロロアセチル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)カルバミン酸ベンジル

N-(2-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロアセトアミド (2.74 g) およびピリジン (5.14 mL) のテトラヒドロフラン (85 mL) 混合物にクロロギ酸ベンジル (2.72 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水の混合液で洗浄した。有機層をさらに飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (3.79 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.30–7.43 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.46 (1H, s), 9.64 (1H, s).

[0532] G) 7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸ベンジル

(3-((クロロアセチル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)カルバミン酸

ベンジル (200 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (11 mL) 溶液に炭酸セシウム (279 mg) を室温に加え、反応混合物を50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (115 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.27–7.43 (5H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.72 (1H, s).

[0533] H) 7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸ベンジル (0.722 g) のテトラヒドロフラン (46.1 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水, 0.049 g) を加え、反応混合物を水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物にメタノールを50°Cに加え、析出した固体を溶解した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (0.380 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.68 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.32 (1H, s).

[0534] I) N,2-ジメトキシ-N-メチルアセトアミド

N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (24.7 g) と炭酸カリウム (63.7 g) のアセトニトリル (330 mL) 混合物に塩化 2-メトキシアセチル (25.0 g) を10°C以下の温度で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を蒸留 (沸点: 60°C/0.8 kPa) して標題化合物 (25.8 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 3.20 (3H, s), 3.47 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.22 (2H, s).

[0535] J) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタノン
4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (25.0 g) とN,2

-ジメトキシ-N-メチルアセトアミド (15.4 g) のテトラヒドロフラン (400 mL) 混合物に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (72.4 mL) を窒素雰囲気下、-78℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、-78℃で20分間攪拌した後、0.1 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (15.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.5$ Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz).

[0536] K) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミン

1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタノン (7.56 g) のエタノール (250 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (4.17 g) とトリエチルアミン (8.36 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (7.88 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.0.

[0537] L) (1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミン (7.88 g) のエタノール (200 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.00 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン溶液 (200 mL) に二炭酸ジtert-ブチル (7.53 mL) およびトリエチルアミン (6.17 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え

、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（8.25 g）を得た。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, brs), 3.35 (3H, s), 3.49–3.67 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.34 (1H, brs), 7.08–7.29 (3H, m).

[0538] M) ((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチルのラセミ体 (12.48 g) をHPLC（カラム：CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 950/50）にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物（5.73 g）を得た。

MS (API+), found: 254.0.

[0539] N) (1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩

((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(5.73 g) および4 M塩化水素/酢酸エチル溶液（100 mL）の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（3.22 g）を得た。

MS (API+), found: 254.0.

[0540] O) N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン（2.49 g）とジイソプロピルエチルアミン（7.13 mL）のテトラヒドロフラン（120 mL）混合物にクロロギ酸 4-ニトロフェニル（3.64 g）を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル（200 mL）と飽和食塩水（150 mL）を加え

、室温で20分間攪拌した。生じた固体をろ取した後、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄して7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (4.20 g) を得た。7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (4.20 g)、ジイソプロピルエチルアミン (11.9 mL) および (S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩 (4.43 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (130 mL) 混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して(S)-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (5.01 g) を得た。得られた(S)-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (5.00 g) のエタノール (200 mL) 溶液に活性炭 (白鷺) (10 g) を加えた後、混合物を室温で30分間攪拌した。不溶物をろ別し、アセトンで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮して(S)-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (4.17 g) を得た。得られた(S)-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (4.17 g) のアセトン (35 mL) 溶液にヘプタン (70 mL) を52℃でゆっくりと加えた。混合物を52℃で1時間攪拌した後、更にヘプタン (35 mL) を52℃でゆっくりと加え、室温まで徐々に冷却した。混合物を室温で終夜攪拌した後、更に5℃で1時間攪拌した。生じた固体をろ取した後、アセトン/ヘプタンで洗浄して標題化合物 (3.15 g) を結晶として得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 459.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (3H, s), 3.56–3.70 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.30–4.52 (2H, m), 4.95–5.16 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43–7.57 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.02 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.78 (1H, brs).

[0541] 実施例68

N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (388 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール = 860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (145 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 459.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (3H, s), 3.57–3.69 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.29–4.50 (2H, m), 4.97–5.15 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.41–7.59 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 10.76 (1H, brs).

[0542] 実施例69

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0543] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン (12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を

ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 338.0.

[0544] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.0.

[0545] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0℃で1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液 (17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 406.0.

[0546] D) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン

2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン (2.50 g) のメタノール溶液 (50 mL) に炭酸銀 (I) (2.99 g)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1.42 mL) を室温に加えた。反応混合物を50℃で終夜攪拌後、不溶物をろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（1.84 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (2H, d, J = 7.9 Hz).

[0547] E) 2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミン 塩酸塩

2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン（1.84 g）のエタノール（100 mL）溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩（1.17 g）およびトリエチルアミン（2.35 mL）を室温に加えた。反応混合物を室温で4.5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンイミンの粗生成物を得た。得られた粗生成物のエタノール（100 mL）溶液に10%パラジウム-炭素（50%含水、200 mg）を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣の酢酸エチル（5 mL）溶液を4 M塩化水素/酢酸エチル溶液（20 mL）に加えた。反応混合物を室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで結晶化して標題化合物（1.81 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.26-3.41 (3H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 4.58-4.73 (1H, m), 7.66-7.91 (4H, m), 8.69 (3H, brs).

[0548] F) 7-ヨード-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン（1.53 g）のテトラヒドロフラン（60 mL）溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル)（0.896 g）のテトラヒドロフラン（8.0 mL）溶液を室温に加えた。反応混合物を40℃で5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン（10.0 mL）で希釈し、2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミン 塩酸塩（1.16 g）とトリエチル

アミン (1.58 mL) のテトラヒドロフラン (60 mL) 混合物に室温に加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.18 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 651.1.

[0549] G) 7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.19 g)、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 (941 mg)、酢酸カリウム (742 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (18.3 mL) 溶液に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (137 mg) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、80℃で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してN-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの粗生成物 (1.95 g) を得た。得られた粗生成物 (1.19 g) のテトラヒドロフラン (18.3 mL) 溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 (3.67 mL) を0℃に加えた。反応混合物を0℃で30分攪拌後、35%過酸化水素水 (642 μ L) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、氷水を加え、1 M塩酸で溶液を酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (796 mg) を得た。

MS (API+) : [M+H]⁺ 541.2.

[0550] H) 7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (796 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (18.9 mL) 溶液に炭酸カリウム (205 mg) とヨードメタン (139 μ L) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (665 mg) を得た。

MS (API+) : [M+H]⁺ 555.2.

[0551] I) 7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (665 mg) にトリフルオロ酢酸 (17.3 mL) と水 (1.93 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (32.9 mL) に溶解し、8 M アンモニア/メタノール溶液 (6.46 mL) を加えた。反応混合物を室温で10分攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (474 mg) を得た。

MS (API+) : [M+H]⁺ 425.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (3H, s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.25-4.55 (2H, m), 5.00-5.17 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.73 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz)

), 10.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.77 (1H, s).

[0552] 実施例70

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (444 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 600/400) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の小さい方の標題化合物 (197 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 425.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (3H, s), 3.61-3.68 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.29-4.50 (2H, m), 5.03-5.16 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.77 (1H, brs).

[0553] 実施例71

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (444 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 600/400) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の大きい方の標題化合物 (189 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 425.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.28 (3H, s), 3.61-3.67 (2H, m), 3.83 (3H

, s), 4.30-4.50 (2H, m), 5.04-5.16 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.77 (1H, s).

[0554] 実施例72- I

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0555] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン(12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 338.0.

[0556] B) メチル N-(5-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.00 g)、シクロプロピルボロン酸 (0.510 g)、酢酸パラジウム (II) (0.100 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.250 g)、リン酸三カリウム (1.89 g) のトルエン (30 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下、90℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物(0.130 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 252.1.

[0557] C) 7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (73 mg) のエタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に10%パラジウム-炭素 (50%含水、10 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣 (64

mg) をエタノール (8 mL) に溶解した後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (39.9 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 190.1.

[0558] D) 5-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-2-アミン

5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン (2.27 g)、シクロプロピルボロン酸 (1.79 g)、酢酸パラジウム (II) (0.117 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.292 g)、リン酸三カリウム (5.53 g)、トルエン (30 mL)、1,2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (10 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100°Cで終夜攪拌した後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.04 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 180.2.

[0559] E) 7-シクロプロピルピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

5-シクロプロピル-3-ニトロピリジン-2-アミン (6.89 g) のエタノール (300 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.64 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を水 (150 mL) に懸濁した後、9 Mグリオキシル酸水溶液 (6.41 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、生じた固体をろ取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.52 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 188.2.

[0560] F) 7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-シクロプロピルピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (4.52 g) のエタノール (150 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.83 g) を室温下で加えた。反応混合物を32°Cで1時間攪拌後、溶媒を減圧下、およそ半分の体積まで留去した。残渣に水を加えた後、生じた固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (3.45 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 190.2.

[0561] G) 7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-シクロプロピルピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (40.0 mg) のメタノール (30 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (15.0 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下留去して標題化合物 (30.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 190.2.

[0562] H) 7-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (35.0 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (1.5 mL) およびピリジン (0.3 mL) の混合物にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (44.7 mg) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M塩酸、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (24.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 355.1.

[0563] I) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (19.0 g) と炭酸アンモニウム (25.9 g) のエタノール (114 mL) と水 (45.6 mL) の混合物にシアン化カリウム (8.14 g) の水溶液 (71.1 mL) を50℃でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌後、室温まで冷却し、エタノールを減圧下留去した。残渣に濃塩酸を0℃で加え、pHを1に調整した後、生じた固体をろ別し、水で洗浄した。水酸化カリウム (23.6 g) の水溶液 (100 mL) に上記操作によって得られた固体を室温で加えた後、反応混合物を90℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃塩酸で中和した。生じた固体をろ別後、水で洗浄して 2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (13.

3 g) を得た。得られた粗生成物 (13.3 g) のテトラヒドロフラン (113 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (19.7 mL) と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (85 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 M 塩酸を 0°C で加えて pH を 3 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (11.3 g) を得た。得られた粗生成物 (11.3 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (84 mL) 溶液にヨウ化メチル (2.53 mL) と炭酸カリウム (5.59 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.20 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 348.1.

[0564] J) tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (5.00 g) のテトラヒドロフラン (71.6 mL) 溶液に 1 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (57.3 mL) を 0°C でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0°C で 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を 0°C で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.99 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 348.2.

[0565] K) 1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ

ニル)プロピル)カーバメート (2.50 g) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (71.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、生じた結晶をろ別して標題化合物 (2.01 g) を得た。

MS (API+), found: 250.1.

[0566] L) 7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (84 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩 (88 mg) とトリエチルアミン (0.099 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶をして標題化合物 (52 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 465.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.61-0.71 (2H, m), 0.94-1.05 (5H, m), 1.17 (3H, s), 1.91-2.04 (1H, m), 4.25-4.46 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.76 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.67 (1H, brs).

[0567] 実施例72-II

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0568] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン(12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 338.0.

[0569] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.0.

[0570] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0°Cで1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液(17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 406.0.

[0571] D) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フ

エニル)酢酸メチル

4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (19.0 g) と炭酸アンモニウム (25.9 g) のエタノール (114 mL) と水 (45.6 mL) の混合物にシアン化カリウム (8.14 g) の水溶液 (71.1 mL) を50℃でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌後、室温まで冷却し、エタノールを減圧下留去した。残渣に濃塩酸を0℃で加え、pHを1に調整した後、生じた固体をろ別し、水で洗浄した。水酸化カリウム (23.6 g) の水溶液 (100 mL) に上記操作によって得られた固体を室温で加えた後、反応混合物を90℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃塩酸で中和した。生じた固体をろ別後、水で洗浄して 2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (13.3 g) を得た。得られた粗生成物 (13.3 g) のテトラヒドロフラン (113 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (19.7 mL) と2 M水酸化ナトリウム水溶液 (85 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に1 M塩酸を0℃で加えてpHを3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (11.3 g) を得た。得られた粗生成物 (11.3 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (84 mL) 溶液にヨウ化メチル (2.53 mL) と炭酸カリウム (5.59 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.20 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 348.1.

[0572] E) tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (5.00 g) のテトラヒドロフラン (71.6 mL) 溶液に1 M臭化

メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (57.3 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0℃で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (3.99 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 348.2.

[0573] F) 1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート (2.50 g) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (71.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、生じた結晶をろ別して標題化合物 (2.01 g) を得た。

MS (API+), found: 250.1.

[0574] G) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.40 g) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (1.99 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、40℃で5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフランを加えた後、溶媒を減圧下留去する操作を3回繰り返した。残渣をテトラヒドロフラン (120 mL) で希釈し、1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩 (2.64 g) とトリエチルアミン (3.51 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 混合物に室温でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（NH、ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（5.32 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 681.1.

[0575] H) 7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (5.32 g)、シクロプロピルボロン酸 (1.34 g)、酢酸パラジウム (II) (0.176 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.438 g)、リン酸三カリウム (4.98 g) のトルエン (150 mL) と水 (6.01 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、80℃で3時間、100℃で3時間、室温で3日間、続いて100℃で2.5時間攪拌後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、水層を合わせ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (3.80 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 595.3.

[0576] I) 7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (3.80 g) にトリフルオロ酢酸 (120 mL) と水 (14 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (220 mL) に溶解し、7 Mアンモニア/メタノール溶液 (18.3 mL) をゆ

っくりと加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄した。水層に1 M塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解した後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して標題化合物 (2.65 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 465.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.60–0.71 (2H, m), 0.94–1.04 (5H, m), 1.18 (3H, s), 1.90–2.05 (1H, m), 4.25–4.47 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.78 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.23–7.33 (2H, m), 7.38–7.48 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.68 (1H, brs).

[0577] 実施例73

7-シクロプロピル-N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (2.65 g) をHPLC (カラム : CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物 (1.01 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 465.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.62–0.71 (2H, m), 0.95–1.05 (5H, m), 1.17 (3H, s), 1.91–2.04 (1H, m), 4.25–4.47 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.77 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.22–7.32 (2H, m), 7.38–7.47 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 10.67 (1H, s).

[0578] 実施例74

7-シクロプロピル-N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (2.65 g) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の大きい方の標題化合物 (0.792 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 465.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.62-0.71 (2H, m), 0.94-1.05 (5H, m), 1.17 (3H, s), 1.91-2.05 (1H, m), 4.25-4.46 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.77 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.67 (1H, s).

[0579] 実施例75-I

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0580] A) メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン (12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温で加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 338.0.

[0581] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.0.

[0582] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0°Cで1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液(17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 406.0.

[0583] D) 3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (20 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (10.5 g)、およびトリエチルアミン (24.9 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (16.4 g) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (20.5 g) を室温に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、50°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣は少量のN,N-ジメチルホルムアミドを含んでいたため、トルエンを加え、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (22.0 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 268.1.

[0584] E) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド

3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (10.0 g) のテトラヒドロフラン (101 mL) 溶液に1.5 M水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (27.4 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液、続いて6 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.55 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71–7.97 (2H, m), 7.97–8.10 (1H, m), 10.02 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

[0585] F) 2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (3.50 g) と炭酸アンモニウム (4.36 g) のエタノール (21 mL) と水 (8 mL) の混合物にシアニ化カリウム (1.37 g) の水溶液 (13 mL) を50℃でゆっくりと加えた。混合物を60℃で4時間攪拌後、室温に冷却し、エタノールを減圧下留去した。残渣に濃塩酸を0℃で加えてpHを1に調整した後、冷凍庫で一晩放置した。生じた固体をろ別し、水で洗浄した。水酸化カリウム (3.96 g) の水溶液 (100 mL) に得られた固体を室温で加え、90℃で60時間攪拌した。室温に冷却後、濃塩酸で中和した。生じた固体をろ別し、水で洗浄して標題化合物 (937 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.34 (1H, s), 7.22–7.42 (1H, m), 7.45–7.66 (2H, m).

[0586] G) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロ

メトキシ)フェニル)酢酸

2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (937 mg) のテトラヒドロフラン (7.40 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.29 mL) と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.55 mL) を室温に加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 M 塩酸を 0°C で加えて pH を 3 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (750 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (9H, s), 5.02–5.35 (1H, m), 7.15–7.64 (3H, m), 7.64–7.85 (1H, m).

[0587] H) メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセタート

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (750 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5.5 mL) 溶液にヨウ化メチル (0.159 mL) と炭酸カリウム (352 mg) を室温に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (630 mg) を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 366.1.

[0588] I) tert-ブチル (1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバマート

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセタート (630 mg) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液に 1 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (6.86 mL) をアルゴン雰囲気下、0°C でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0°C で4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（540 mg）を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 366.2.

[0589] J) 1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩

tert-ブチル (1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバマート (540 mg) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (4 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分攪拌後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (510 mg) を得た。

MS (API+), found: 268.1.

[0590] K) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (586 mg) のテトラヒドロフラン (28 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (343 mg) を室温に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、40℃で5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフランを加えた後、溶媒を減圧下留去する操作を3回繰り返した。残渣をテトラヒドロフラン (14 mL) で希釈し、1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩 (439 mg) とトリエチルアミン (0.604 mL) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液に室温でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (590 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 699.1.

[0591] L) 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エ

トキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-
メチルプロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メ
チル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (590 mg)
、シクロプロピルボロン酸 (145 mg) およびリン酸三カリウム (628 mg) の
トルエン (16.2 mL) および水 (0.648 mL) の混合物に酢酸パラジウム (II)
(37.9 mg) およびトリシクロヘキシルホスフィン (95 mg) を室温で加えた。
反応混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で終夜攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液
を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (160 mg) を得
た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 613.2.

[0592] M) 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)
)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピ
ラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)
)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エト
キシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (
160 mg) にトリフルオロ酢酸 (4 mL) と水 (0.4 mL) を室温でゆっくりと加
えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-
ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、8 Mアンモニア/メタノール溶液 (0
.5 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で30分攪拌後、溶媒を減圧下
留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (27.0
mg) および不純物を含む標題化合物 (100 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 483.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.62–0.70 (2H, m), 0.94–1.04 (5H, m), 1.19 (3H, s), 1.91–2.04 (1H, m), 4.25–4.47 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.22–7.30 (1H, m), 7.35–7.43 (1H, m), 7.43–7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.67 (1H, brs).

[0593] 実施例75–II

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (1.06 g) および1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩 (1.09 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 混合物にトリエチルアミン (1.25 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化をして標題化合物 (1.12 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.67–0.76 (2H, m), 0.99–1.09 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.62 (1H, s), 1.83–1.96 (1H, m), 4.52–4.72 (2H, m), 4.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.13–7.34 (3H, m), 7.88 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.57 (1H, s), 10.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0594] 実施例76–I

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

実施例75の工程Mで得られた不純物を含む7-シクロプロピル-N-(1-(3-フル

オロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg) をHPLC (C18, 移動相: 水 (10 mM NH_4HCO_3 含有)/アセトニトリル) にて分取した後、得られた画分を減圧下濃縮した。続いて、残渣をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて光学分割し、保持時間の小さい方の標題化合物 (24 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.62–0.70 (2H, m), 0.94–1.04 (5H, m), 1.19 (3H, s), 1.91–2.03 (1H, m), 4.25–4.46 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.86 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.22–7.30 (1H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 7.43–7.54 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.68 (1H, brs).

[0595] 実施例76-II

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (1.25 g) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて光学分割し、アセトン/ヘプタンで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物 (474 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.67–0.76 (2H, m), 0.99–1.09 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.64 (1H, s), 1.84–1.95 (1H, m), 4.52–4.73 (2H, m), 4.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.13–7.32 (6H, m), 7.88 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.81 (1H, brs), 10.82 (1H, d, $J = 8$

.3 Hz).

[0596] 実施例77

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

実施例75の工程Mで得られた不純物を含む7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg) をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取した後、HPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて光学分割し、保持時間の大きい方の標題化合物 (29 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 483.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.62-0.70 (2H, m), 0.95-1.04 (5H, m), 1.19 (3H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 4.26-4.46 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.86 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.68 (1H, s).

[0597] 実施例78

2-オキソ-N-(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0598] A) (1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (302 mg) とトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (418 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物に炭酸カリウム (498 mg) を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えた。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を

減圧下留去して標題化合物 (362 mg) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻332.1.

[0599] B) 2-オキソ-N-(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例18の工程Eと同様の方法により、(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチルから1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピルアミン塩酸塩を得た後、実施例53の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺409.1.

[0600] 実施例79

N-(2-(メチルスルフィニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例60と同様の方法により、N-(2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 443.1.

[0601] 実施例80

2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0602] A) 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (3.00 g)、トリエチルアミン (7.00 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) の混合物を0°Cに冷却し、塩化トリチル (10.5 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、水を加え、固体をろ取した。得られた固体を水とジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (10.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11-7.14 (6H, m), 7.40-7.48 (9H, m), 7.67 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.23 (1H, s).

[0603] B) 1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オール

1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g) とテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に2.96 M臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (1.50 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.00 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.54–1.59 (1H, m), 1.68–1.72 (1H, m), 4.36 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.02–7.12 (6H, m), 7.26 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.35–7.43 (9H, m).

[0604] C) 1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オン

1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オール (1.00 g)、二酸化マンガン (2.36 g) およびジオキサン (20 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (1.00 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.10–7.15 (6H, m), 7.35–7.80 (10H, m), 7.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0605] D) 2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オン (1.00 g) と4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (40 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を加えた後、炭酸カリウム (829 mg) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (950 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して不純物を含む1-(1

-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オンを得た。得られた残渣にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (202 mg)、トリエチルアミン (294 mg) およびエタノール (20 mL) を加えた後、反応混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール (50 mL) およびラネーニッケル (1.00 g) を加えた後、反応混合物を50 psiの水素雰囲気下、50°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に4-ニトロフェニル 2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキシレート (491 mg)、トリエチルアミン (303 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を加えた後、反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて精製した後、得られた固体を酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (76 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺383.1.

[0606] 実施例81

2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0607] A) 1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル

実施例80の工程Aと同様の方法により、1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルから標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.84 (3H, s), 7.02-7.12 (6H, m), 7.30-7.42 (9H, m), 8.39 (1H, s).

[0608] B) 1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン-1-オン

3.0 M臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (13.2 mL) とトリエチルアミン (11.0 g) の混合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を-20°Cに冷却した後、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル (7.

30 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液を加え、 -20°C で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.8 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.97 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.02–7.10 (6H, m), 7.35–7.43 (9H, m), 8.36 (1H, s).

[0609] C) 2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例80の工程Dと同様の方法により、1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+384.1$.

[0610] 実施例82

N-(1-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0611] A) (1-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (628 mg) および2-ヨードプロパン (0.324 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 混合物に炭酸カリウム (518 mg) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (309 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.41 (9H, s), 1.66–1.83 (2H, m), 4.35–4.61 (2H, m), 4.73 (1H, brs), 6.80–6.87 (2H, m), 7.11–7.19 (2H, m).

[0612] B) N-(1-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリ

ド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

(1-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(305 mg)に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して1-(4-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩を得た。2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル(297 mg)および1-(4-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)混合物にトリエチルアミン(0.395 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物(178 mg)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻367.2.

[0613] 実施例83

N-(1-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0614] A) 1-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミン

1-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オン(1.69 g)のエタノール(60 mL)溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩(1.39 g)およびトリエチルアミン(2.79 mL)を室温下に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1-(4-クロロフェニル)-N-ヒドロキシプロパン-1-イミンを得た。1-(4-クロロフェニル)-N-ヒドロキシプロパン-1-イミンのテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に1.1 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液(27.3 mL)を加え、80℃で16時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（NH、ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（520 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.58–1.74 (2H, m), 3.80 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.21–7.40 (4H, m).

[0615] B) N-(1-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (300 mg) および1-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミン (211 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物にトリエチルアミン (0.279 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (205 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+345.1$.

[0616] 実施例84

2-オキソ-N-(1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0617] A) N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (5.00 g)、N,N-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (2.63 g)、およびトリエチルアミン (7.36 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合物に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (4.94 g) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.63 g) を加えた。反応混合物を10℃で16時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.21 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (3H, s), 3.45 (3H, s), 7.27–7.37 (2H, m), 7.39–7.50 (2H, m).

[0618] B) N-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-イミン

実施例2の工程CからDと同様の方法により、N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドから標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.77 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.35 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 8.28 (1H, s).

[0619] C) 1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

N-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-イミン (2.31 g) のメタノール (100 mL) 溶液にラネーニッケル (1.00 g) を加えた。反応混合物を50 psiの水素雰囲気下、50°Cで4時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (70 mL) およびメタノール (10 mL) に溶解した後、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (40 mL) を加えた。反応混合物を15°Cで2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄して標題化合物 (1.36 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 219.9$.

[0620] D) 2-オキソ-N-(1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 395.1$.

[0621] 実施例85

N-(1-(4-メチルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0622] A) 4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル

4-ホルミル安息香酸メチル (821 mg) のトルエン (25 mL) 溶液に三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (1.98 mL) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後

、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (619 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 6.46–6.92 (1H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0623] B) 4-(ジフルオロメチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル(615 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (387 mg)、トリエチルアミン(0.921 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (607 mg) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (760 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (540 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (3H, s), 3.54 (3H, s), 6.47–6.89 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0624] C) 1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン

実施例2の工程Cと同様の方法により、4-(ジフルオロメチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.03 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.48–6.90 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0625] D) 1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-アミン

1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン (360 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (272 mg) およびトリエチルアミン (0.545 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒

を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にエタノール (20 mL) および20%水酸化パラジウム-炭素 (40 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (280 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.72 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.66–1.94 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.73 (1H, dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz), 7.08–7.23 (4H, m), 8.26 (2H, brs).

[0626] E) N-(1-(4-メチルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程Bと同様の方法により、1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 325.2$.

[0627] 実施例86

2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0628] A) 1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル

1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (4.00 g) と4 M塩化水素/メタノール溶液 (150 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.0 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.72 (3H, s), 8.09 (2H, s), 11.62 (1H, s).

[0629] B) 1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル

実施例80の工程Aと同様の方法により、1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.79 (3H, s), 7.11–7.14 (6H, m), 7.31–7.33 (9H, s), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, s).

[0630] C) N-メトキシ-N-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (8.00 g) および水酸化リチウム (2.70 g) の水/テトラヒドロフラン/メタノール(1:2:2) (100 mL) の混合物を60℃で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (2.10 g)、トリエチルアミン (6.80 g) およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (16.8 g) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.7 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (3H, s), 3.63 (3H, s), 7.13–7.16 (6H, m), 7.31–7.33 (9H, s) 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s).

[0631] D) 2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程Cおよび実施例80の工程Dと同様の方法により、N-メトキシ-N-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+383.1$.

[0632] 実施例87

N-(1-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例30の工程AからB、実施例2の工程D、実施例56の工程Cおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-ブromo-3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+409.1$.

[0633] 実施例88

N-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0634] A) (2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド (2.15 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.41 g) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去して標題化合物 (2.99 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 5.24 (1H, brs), 5.67 (1H, brs), 5.83 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.91 (1H, brs), 7.16–7.24 (2H, m), 7.37–7.49 (2H, m).

[0635] B) (2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

2 M水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL)、(2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g) およびメタノール (15 mL) の混合物を70°Cで2日間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を0°Cで加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して淡黄色固体 (1.26 g) を得た。得られた固体 (400 mg)、トリエチルアミン (0.166 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (219 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (274 mg)、ジメチルアミン 塩酸塩 (117 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (254 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 5.56 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.14–7.23 (2H, m), 7.36–7.46 (2H, m).

[0636] C) N-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (270 mg) および2 M塩化水素/メタノール溶液 (5 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL)、トリエチルアミン (226 mg) および4-ニトロフェニル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキシレート (234 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル)、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 (83 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 438.1.

[0637] 実施例89

N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例88の工程AからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 424.1.

[0638] 実施例90

N-(2-イソプロポキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0639] A) 2-イソプロポキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン

実施例63の工程D、実施例1の工程Cおよび実施例54の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 264.1.

[0640] B) N-(2-イソプロポキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-

オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程Bと同様の方法により、2-イソプロポキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.2.

[0641] 実施例91

N-(2-(シクロペンチルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0642] A) 2-(シクロペンチルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン

実施例63の工程D、実施例1の工程Cおよび実施例54の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 290.2.

[0643] B) N-(2-(シクロペンチルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程Bと同様の方法により、2-(シクロペンチルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 465.2.

[0644] 実施例92

N-(3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0645] A) (3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸 (700 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (25.0 mL) 溶液に1H-ベンゾトリアゾール-1-オール アンモニウム塩 (335 mg) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (431 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄して標題化合物 (740 mg) を得た。

MS (API-): [M-H]-347.2.

- [0646] B) 3-アミノ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩
(3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (740 mg) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (413 mg) を得た。

MS (API+), found: 249.1.

- [0647] C) N-(3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、3-アミノ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺424.1.

- [0648] 実施例93

N-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

- [0649] A) (3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸 (600 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (353 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (437 mg)、N-メチルメタンアミン (1.12 mL) およびトリエチルアミン (725 μ L) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄して標題化合物 (600 mg) を得た。

MS (API-): [M-H]-375.1.

- [0650] B) 3-アミノ-N,N-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩

実施例92の工程Bと同様の方法により、(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

MS (API+), found: 277.1.

[0651] C) N-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Hと同様の方法により、3-アミノ-N,N-ジメチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺452.2.

[0652] 実施例94

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.2.

[0653] 実施例95

3-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0654] A) 2-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸メチル

実施例19の工程Aと同様の方法により、2-アミノプロパン酸メチル 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺225.8.

[0655] B) 3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

2-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸メチル (18.0 g) のエタノール (500 mL) 溶液に鉄粉末 (17.9 g) と濃塩酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を16時間加熱還流した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下留去した。

残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分を減圧下濃縮した。残渣に濃塩酸 (1 mL) を加えた後、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、反応混合物を15℃で16時間攪拌し、固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (1.2 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺163.8.

[0656] C) 3-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Fと同様の方法により、3-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺409.1.

[0657] 実施例96

N-(1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程AからBと同様の方法により、1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺361.2.

[0658] 実施例97

N-(2-シアノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0659] A) (3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例92の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻347.1.

[0660] B) (2-シアノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (425 mg) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) 溶液に

塩化チオニル (281 μ L) を加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (251 mg) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻329.1.

[0661] C) 3-アミノ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンニトリル 塩酸塩

実施例92の工程Bと同様の方法により、(2-シアノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.23-3.44 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J = 8.3, 6.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.72-7.84 (2H, m), 9.01 (3H, brs)

.

[0662] D) N-(2-シアノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、3-アミノ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンニトリル 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺406.2.

[0663] 実施例98

2-オキソ-N-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0664] A) 1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩

実施例84の工程A、実施例2の工程CからD、実施例84の工程Cと同様の方法により、3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸から標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.71-1.85 (1H, m), 1.92-2.05 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 8.66 (3H, brs).

[0665] B) 2-オキソ-N-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒ

ドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 395.2.

[0666] 実施例99

N-(1-(4-シクロプロピルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0667] A) 1-(4-シクロプロピルフェニル)プロパン-1-オン

1-(4-ブromoフェニル)プロパン-1-オン (1.07 g)、シクロプロピルボロン酸 (0.558 g)、(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (183 mg)、リン酸三カリウム (2.12 g) の1,2-ジメトキシエタン (15 mL) および水 (5 mL) の混合物を窒素雰囲気下、85°Cで20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (679 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 174.9.

[0668] B) N-(1-(4-シクロプロピルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程AからBと同様の方法により、1-(4-シクロプロピルフェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 351.2.

[0669] 実施例100

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0670] A) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパ-2-エン-1-オール

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (12.0 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に窒素雰囲気下、-78°Cで1 M臭化ビニルマグネシウム/テ

トラヒドロフラン溶液 (69.5 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温までゆっくりと昇温した後、窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (11.8 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.02–5.13 (2H, m), 5.26 (1H, dt, J = 17.2, 1.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.87–5.99 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 6.8, 1.6 Hz).

[0671] B) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパ-2-エン-1-オール (9.80 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に二酸化マンガン (IV) (39.1 g) を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.75 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (1H, dd, J = 10.8, 1.6 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 17.2, 10.8 Hz), 7.31 (2H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).

[0672] C) 3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オン

1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン (2.75 g)、メタノール (407 mg) およびビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II) (328 mg) のジクロロメタン (30 mL) 混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した後、ジクロロメタンを加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.80 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.22 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).

[0673] D) 3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン
塩酸塩

実施例2の工程DからFと同様の方法により、3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 250.0.

[0674] E) N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 425.2.

[0675] 実施例101

2-オキソ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0676] A) 2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン

臭化 4-(トリフルオロメトキシ)フェナシル (3.00 g) とトリエチルアミン (1.61 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 混合物にピロリジン (0.902 g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (3.20 g) を得た。2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (3.20 g) のエタノール (30 mL) 溶液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.805 g) とトリエチルアミン (1.18 g) を加えた。反応混合物を78°Cで16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製してN-ヒドロキシ-2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミン (1.12 g) を得た。N-ヒドロキシ-2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミン (1.12 g) のメタノール (50 mL) 溶

液にラネーニッケル (300 mg) を室温下で加えた。反応混合物を50 psiの水素雰囲気下、50°Cで3時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (1.01 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 274.9.

[0677] B) 2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン (1.01 g) とトリエチルアミン (558 mg) のメタノール (15 mL) 混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.20 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) およびHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (0.1% NH_4HCO_3 含有系)) にて精製して標題化合物 (560 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 1.71–1.85 (4H, m), 2.41–2.69 (5H, m), 2.73–2.86 (1H, m), 4.51–4.71 (1H, m), 5.58–5.78 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0678] C) 2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩

(2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (560 mg) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (20 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (310 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.02–2.15 (4H, m), 3.35–3.58 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0679] D) 2-オキソ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩から標題化合物を得た

。

MS (API+): $[M+H]^+450.2$.

[0680] 実施例102

2-オキソ-N-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0681] A) 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール

ピロリジン (7.30 g) と硫酸ジメチル (12.1 g) の混合物を60℃で18時間攪拌した後、水を加え、飽和炭酸カリウム水溶液でpHを8-9に調整した。反応混合物をtert-ブチルメチルエーテルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (7.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.89-1.99 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.71 (3H, s).

[0682] B) 1-(2-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン

5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (5.60 g) と2-ブromo-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (3.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 混合物を50-60℃で5時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.32 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.01-2.15 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.70 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0683] C) 1-(2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン

1-(2-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン (2.32 g) およびヒドロキシルアミン 塩酸塩 (1.12 g) のピリジン (2

0 mL) 混合物を12℃で16時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1-(2-(ヒドロキシイミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン (2.19 g) を得た。1-(2-(ヒドロキシイミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン (1.00 g) および10%パラジウム-炭素 (ドライ、100 mg) のメタノール (50 mL) 混合物を水素雰囲気下、25℃で18時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して標題化合物 (700 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺288.9.

D) 2-オキソ-N-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺464.2.

[0684] 実施例103

3-(((2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)カルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル アセタート

実施例18の工程Eおよび実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、(3-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺453.2.

[0685] 実施例104

N-(3-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

3-(((2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)カルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル アセタート (115 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (45.7 mg) を加えた。反応

混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (89.4 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 410.8.

[0686] 実施例105

N-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0687] A) 1-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)プロパン-1-オン

1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オン (639 mg)、アゼチジン (0.303 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (137 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (174 mg) およびナトリウム tert-ブトキシド (432 mg) のトルエン (15 mL) 混合物を窒素雰囲気下、85℃で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (414 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.42 (2H, quin, $J = 7.3$ Hz), 2.90 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.99 (4H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.32–6.39 (2H, m), 7.82–7.90 (2H, m).

[0688] B) N-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程DからE、および実施例83の工程Bと同様の方法により、1-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 364.2.

[0689] 実施例106

N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (1.90 g) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、46 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (815 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.2.

[0690] 実施例107

N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (1.90 g) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、46 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (772 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.1.

[0691] 実施例108

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0692] A) (2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (4.00 g) のアセトニトリル (120 mL) 溶液にヨウ化銅 (I) (3.57 g) およびジフルオロ(フルオロスルホニル)酢酸 (1.93 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (673 mg) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻370.1.

[0693] B) 2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩

実施例92の工程Bと同様の方法により、(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺272.1.

[0694] C) N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺447.1.

[0695] 実施例109

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程DからE、および実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺395.1.

[0696] 実施例110

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺409.2.

[0697] 実施例111

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび2-メトキシ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺429.1.

[0698] 実施例112

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび2-メトキシ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0699] 実施例113

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0700] A) メチル N-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

実施例37の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67 (3H, s), 4.27 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.96 (1H, t, J = 5.7 Hz).

[0701] B) メチル N-(3-ニトロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)グリシナート

メチル N-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (1.02 g) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に1H-ピラゾール(844 mg) を室温下で加えた。反応混合物を120℃で16時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチル/テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (293 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+278.1$.

[0702] C) 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

実施例72-Iの工程Cと同様の方法により、2-((3-ニトロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API-): $[M-H]^-214.1$.

[0703] D) 2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

実施例7の工程Fと同様の方法により、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+381.1$.

[0704] E) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび2-メトキシ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+495.2$.

[0705] 実施例114

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エ

チル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
実施例75の工程L、および実施例63の工程Iと同様の方法により、N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0706] 実施例115

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺435.2.

[0707] 実施例116

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺477.2.

[0708] 実施例117

N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (118 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH

、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (31.0 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺495.2.

[0709] 実施例118

N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (118 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (41.8 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺495.1.

[0710] 実施例119

7-シクロプロピル-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (245 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (98.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0711] 実施例120

7-シクロプロピル-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキ

サミド

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (245 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (102 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0712] 実施例121

N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (184 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (70.1 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺429.1.

[0713] 実施例122

N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (184 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (73.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺429.1.

[0714] 実施例123

N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カル

ボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (203 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (61.0 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0715] 実施例124

N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (203 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IA, 20 mmID×250 mL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (78.8 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0716] 実施例125

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-メトキシ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[0717] 実施例126

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光

学活性体

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (243 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IC、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=770/230) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (81.1 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺447.1.

[0718] 実施例127

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (243 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK IC、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=770/230) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (81.4 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺447.1.

[0719] 実施例128

7-シクロプロピル-N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (129 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mm ID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (58.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[0720] 実施例129

7-シクロプロピル-N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (129 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC, 50 mm ID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (60.7 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[0721] 実施例130

N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (142 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (53.5 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺477.2.

[0722] 実施例131

N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (142 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL OJH, 20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=860/140) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (57.3 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺477.2.

[0723] 実施例132

N-(1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0724] A) 1-(4-ブロモフェニル)-N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミン

実施例63の工程Dおよび実施例2の工程Dと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺244.1.

[0725] B) 1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタンアミン

1-(4-ブロモフェニル)-N-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミン (7.5 g)、1.1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液 (55.9 mL) およびテトラヒドロフラン (300 mL) の混合物を80℃で2日間攪拌した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して不純物を含む標題化合物 (8.44 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺230.1.

[0726] C) N-(1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により、7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺419.1.

[0727] 実施例133

N-(2-(2-メトキシエトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程D、実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程

Gと同様の方法により、4-(トリフルオロメトキシ)フェナシルブロミドから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 469.2.

[0728] 実施例134

N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0729] A) 1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタノン

実施例63の工程Dと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.55-7.68 (2H, m), 7.75-7.87 (2H, m).

[0730] B) 2-(4-ブロモフェニル)-2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソラン

1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエタノン (3.00 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.249 g)、エチレングリコール (1.63 g) およびトルエン (50 mL) の混合物をDean-Starkを用いて140°Cで終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルパッド (NH) でろ過した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (3.97 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.76-3.92 (2H, m), 4.02-4.19 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m).

[0731] C) 1-(4-(2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール

2-(4-ブロモフェニル)-2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソラン (3.5 g)、1H-ピラゾール (0.960 g)、キノリン-8-オール (0.372 g)、ヨウ化銅 (I) (0.244 g)、炭酸カリウム (3.54 g) およびジメチルスルホキシド (50 mL) の混合物を窒素雰囲気下、140°Cで終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、NHシリカゲルパッドでろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸

エチル)で精製して標題化合物 (2.53 g)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺261.1.

[0732] D) 2-メトキシ-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタノン

1-(4-(2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール (2.6 g)、1 M塩酸 (15 mL) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (2.15 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.52 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.48-6.56 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.79-7.87 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03-8.10 (2H, m).

[0733] E) N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、2-メトキシ-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺407.2.

[0734] 実施例135

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0735] A) メチル N-(5-ブromo-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

実施例19の工程Aと同様の方法により、5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロピリジンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺290.0.

[0736] B) 7-ブromo-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン メチル N-(5-ブromo-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (18.0 g) と5%白金-炭素 (1.80 g) のテトラヒドロフラン (414 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で

1時間攪拌した。触媒をろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール（200 mL）に溶解し、反応混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物（9.60 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (2H, d, J = 1.7 Hz), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.46 (1H, s).

[0737] C) 7-ブromo-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例26の工程CからDと同様の方法により、7-ブromo-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+619.2$.

[0738] D) N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ブromo-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg) と1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-1H-ピラゾール (101 mg)、リン酸三カリウム (103 mg) のトルエン (1.51 mL) と水 (0.10 mL) の混合物に室温でビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (11.4 mg) を加えた後、反応混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物(72 mg)を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+621.3$.

[0739] E) N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン

-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程Iと同様の方法により、N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺491.2.

[0740] 実施例136

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例135の工程Dおよび実施例63の工程Iと同様の方法により、7-ブromo-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg) と1-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-1H-ピラゾールから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺491.2.

[0741] 実施例137

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例135の工程Dおよび実施例63の工程Iと同様の方法により、7-ブromo-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]-ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (100 mg) と1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-1H-ピラゾールから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺491.2.

[0742] 実施例138

7-イソプロポキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エ

チル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程HからIと同様の方法により、2-ヨードプロパンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.1.

[0743] 実施例139

7-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0744] A) 7-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (163 mg) と塩化 N-ベンジル-N,N,N-トリエチルアンモニウム (20.4 mg) のテトラヒドロフラン (2.00 mL) 混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液 (36.3 μL) を0℃で加えた。反応混合物をクロロ(ジフルオロ)メタン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (80.9 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺607.2.

[0745] B) 7-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程Iと同様の方法により、7-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)

-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺477.2.

[0746] 実施例140

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロプテリジン-8(5H)-カルボキサミド

[0747] A) 2-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)酢酸メチル

実施例1の工程Aと同様の方法により、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンから標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻245.0.

[0748] B) 7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オン

2-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)酢酸メチル (7.23 g) のエタノール (293 mL) 溶液に5%パラジウム-炭素 (50%含水、3.00 g) を室温で加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣のエタノール (293 mL) 溶液に酢酸 (8.39 mL) を室温下で加えた。反応混合物を80℃で3日間攪拌した後、室温に冷却後、固体をろ別した。得られた固体を飽和重曹水に懸濁後、固体をろ取し、水で洗浄して標題化合物 (3.91 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.02 (2H, d, J = 1.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 10.49 (1H, brs).

[0749] D) N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロプテリジン-8(5H)-カルボキサミド

実施例7の工程FからGと同様の方法により、7,8-ジヒドロプテリジン-6(5H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺412.2.

[0750] 実施例141

7-エトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程HからIと同様の方法により、ヨードエタンから標題化合物

を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 455.2.

[0751] 実施例142

7-メチル-N-(オキセタン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0752] A) (4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸ジエチル

1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (10.0 g)、マロン酸ジエチル (6.91 g)、ナトリウムエトシキド (14.7 g) およびエタノール (500 mL) の混合物を80°Cで2日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (7.46 g) を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 333.1.

[0753] B) 2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン-1,3-ジオール

(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸ジエチル (5.3 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に水素化リチウムアルミニウム (2.41 g) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した後、1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して残渣 (4.32 g) を得た。同様の反応を繰り返して得られた残渣 (合計5.3 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89–2.12 (1H, m), 2.34 (2H, brs), 2.65 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.60–3.72 (2H, m), 3.75–3.87 (2H, m), 7.08–7.17 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m).

[0754] C) 3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキセタン

2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン-1,3-ジオール (2.37 g) とテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサ

ン溶液 (6.51 mL) を0℃で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、0℃で30分撹拌した後、p-トルエンスルホニルクロリド (1.99 g) を室温で加え、窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (7.10 mL) を室温で加えた後、窒素雰囲気下、80℃で更に4時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.950 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.03 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.15–3.43 (1H, m), 4.46 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.80 (2H, dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz), 7.13 (4H, s).

[0755] D) 3-(ブromo(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)オキセタン

3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキセタン (950 mg)、N-ブロモスクシンイミド (947 mg)、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (67.2 mg)、ベンゾトリフルオリド (20 mL) の混合物を80℃で終夜撹拌した。反応混合物にヘキサンを加えた後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (406 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68–3.87 (1H, m), 4.17 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.54–4.66 (2H, m), 4.92 (1H, dd, $J = 7.4, 6.6$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.14–7.24 (2H, m), 7.35–7.43 (2H, m).

[0756] E) 3-(アジド(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)オキセタン

3-(ブromo(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)オキセタン (230 mg)、アジ化ナトリウム (80 mg)、水 (3 mL) およびアセトン (12 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (260 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.18–3.41 (1H, m), 4.33 (1H, t, $J = 6.2$ Hz)

, 4.54-4.71 (2H, m), 4.80-4.89 (2H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m).

- [0757] F) 7-メチル-N-(オキセタン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド 3-(アジド(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)オキセタン (260 mg)、5%パラジウム-炭素 (50%含水、30 mg) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。続いて、反応混合物にメタノール (5 mL) を加えた後、反応混合物を水素雰囲気下、室温で更に終夜攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧下濃縮してオキセタン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン (209 mg) を得た。得られたオキセタン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミンから、実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺437.1.

[0758] 実施例143

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0759] A) 2-ブromo-1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)エタノン

実施例30の工程Bと同様の方法により、4-ブromo-3-フルオロベンゾニトリルから合成した1-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)エタノン(2.8 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に0°Cでフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (4.35 g) を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.58 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.33-4.42 (2H, m), 7.59-7.77 (3H, m).

- [0760] B) N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボ

キサミド

実施例134の工程AからD、実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.2.

[0761] 実施例144

N-(2-メトキシ-1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例66の工程DからF、実施例134の工程AからD、実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、5-ブロモピコリン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺408.2.

[0762] 実施例145

N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (30.1 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 800/200) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (10.0 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.2.

[0763] 実施例146

N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの

ラセミ体 (30.1 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK IC、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 800/200) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (9.4 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.2.

[0764] 実施例147

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0765] A) 1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン-1-オン

1H-ピロール(1.38 g)、1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オン (3.66 g)、trans-N,N'-ビスメチル-1,2-シクロヘキサン (489 mg) およびリン酸三カリウム(7.66 g) のトルエン(20 mL) 混合物にヨウ化銅 (I) (164 mg) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、16時間加熱還流した後、酢酸エチルと水を加えた。不溶物をろ別した後、ろ液の有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.32 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.06 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.28-6.37 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 7.96-8.10 (2H, m).

[0766] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺390.2.

[0767] 実施例148

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺394.3.

[0768] 実施例149

7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0769] A) 4-((2-メトキシ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸メチル

7-ブロモ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (537 mg) と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (70.8 mg)、トリエチルアミン (0.242 mL) およびメタノール (1.5 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 混合物を5気圧の一酸化炭素雰囲気下、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を冷却後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物(403 mg)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺599.3.

[0770] C) 4-((2-メトキシ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸メチル

実施例63の工程Iと同様の方法により、4-((2-メトキシ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.1.

[0771] D) 7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

4-((2-メトキシ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸メチル (40 mg) のテトラヒドロフラン (0.85 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.43 mL) を0℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0℃で2時間攪拌した後、1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.85 mL) を加えた。反応混合物を0℃で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物(27 mg)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[0772] 実施例150

7-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0773] A) 7-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ブロモ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (300 mg)、アゼチジン (32.6 μL)、および炭酸セシウム(249 mg) のトルエン (4.84 mL) 混合物に(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン) (28.0 mg)とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (29.6 mg)を加えた後、反応混

合物を窒素雰囲気下、110°Cで終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（19.3 mg）を得た。

MS (API+): [M+H]⁺596.3.

[0774] B) 7-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程Iと同様の方法により、7-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺466.2.

[0775] 実施例151

N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例30の工程B、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺365.2.

[0776] 実施例152

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0777] A) 1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパンアミン

4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル (2.02 g) とチタン(IV)テトライソプロポキシド (3.48 mL) のジエチルエーテル (50 mL) 混合物に3 M臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (7.91 mL) を-78°Cで50分かけてゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した後、三フッ化ホウ素

ジエチルエーテル錯体 (3.01 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、1 M塩酸とジエチルエーテルを加えた。続いて、2 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.51 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+218.1$.

[0778] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロパンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+407.1$.

[0779] 実施例153

7-フルオロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0780] A) メチルN-(5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

メチル グリシナート 塩酸塩 (1.39 g) と2-クロロ-5-フルオロ-3-ニトロピリジン (2.00 g) のエタノール (35.9 mL) 溶液にトリエチルアミン (3.79 mL) を加えた。反応混合物を80°Cで終夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (93.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+230.1$.

[0781] B) 7-フルオロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチル N-(5-フルオロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (90.0 mg) のテトラヒドロフラン (6.66 mL) 溶液に5%白金-炭素 (10.0 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (5.00 mL) に溶解し、87°Cで1時間攪拌した。反応混合物に2 M塩化水素/メタノール溶液 (1.00 mL) を加えた後、87°Cで終夜攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (39.1 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+168.1$.

- [0782] C) 7-フルオロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド 7-フルオロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (39.1 mg) とトリエチルアミン (99.0 μ L) のテトラヒドロフラン (2.00 mL) とN,N-ジメチルアセトアミド (2.00 mL) の混合物に炭酸ビス(トリクロロメチル) (69.4 mg) のテトラヒドロフラン (1.00 mL) 溶液を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌後、トリエチルアミン (165 μ L) と2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン 塩酸塩 (318 mg) のテトラヒドロフラン (1.00 mL) とN,N-ジメチルアセトアミド (2.00 mL) の混合物を0°Cで加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (10.1 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+429.1$.

[0783] 実施例154

N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0784] A) 2-ブロモ-1-(4-ヨードフェニル)エタノン

実施例66の工程Fと同様の方法により、1-(4-ヨードフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.91 (2H, s), 7.72-7.80 (2H, m), 7.91-8.00 (2H, m).

[0785] B) 1-(4-ヨードフェニル)-2-メトキシエタノン

実施例63の工程Dと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-ヨードフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.35 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.63-7.73 (2H, m), 7.88-8.00 (2H, m).

[0786] C) 1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタノン

実施例147の工程Aと同様の方法により、1H-ピロールと1-(4-ヨードフェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.37 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.29-6.41 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 7.95-8.05 (2H, m).

[0787] D) N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+406.2$.

[0788] 実施例155

7-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0789] A) メチルN-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

メチル N-(5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (400 mg) の1-メチルピロリジン-2-オン (13.8 mL) 溶液に塩化銅 (I) (410 mg) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下、150°Cで2.5時間攪拌後、水を加えた。不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化して標題化合物 (181 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+246.0$.

[0790] B) 7-クロロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチル N-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (181 mg) のテトラヒドロフラン (12.5 mL) 溶液に5%白金-炭素 (20.0 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (10.0 mL) に溶解し、87°Cで終夜攪拌した。反応混合物に2 M塩化水素/メタノール溶液(1.00 mL) を加え、87°Cで10分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (132 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+184.0$.

[0791] C) 7-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例153の工程Cと同様の方法により、7-クロロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+445.1$.

[0792] 実施例156

N-(2-メトキシ-1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例2の工程Eおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+410.3$.

[0793] 実施例157

N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例2の工程Eおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺392.2.

[0794] 実施例158

N-(2-メトキシ-1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺396.2.

[0795] 実施例159

N-(1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0796] A) 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)プロパン-1-オール

2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-カルバルデヒド (2.35 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に3 M臭化エチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (6.30 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.36 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-1.67 (2H, m), 4.42-4.53 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.27-7.36 (2H, m).

[0797] B) 1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)プロパン-1-オン

1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)プロパン-1-オール (2.36 g) のトルエン (50 mL) 溶液に二酸化マンガン (2.36 g) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して

標題化合物 (0.492 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[0798] C) N-(1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例2の工程Eおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[*d*][1,3]ジオキソール-5-イル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+391.1$.

[0799] 実施例160

7-メチル-2-オキソ-N-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0800] A) 2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

1H-ピラゾール (0.722 g)、60%水素化ナトリウム (459 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を0°Cで10分間攪拌した後、2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (2.5 g) を加え、窒素雰囲気下、0°Cで更に20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (598 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+271.1$.

[0801] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺461.2.

[0802] 実施例161

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (244 mg) を分取HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: エタノール) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (93.7 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺390.2.

[0803] 実施例162

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-チエニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例134の工程C、実施例30の工程B、実施例2の工程D、実施例15の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、5-ブロモチオフェン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺397.0.

[0804] 実施例163

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (244 mg) を分取HPLC (カラム: CHIRALPAK IC、4.6 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: エタノール) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (93.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+390.2$.

[0805] 実施例164

7-メチル-2-オキソ-N-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例160の工程A、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、2-ブromo-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+462.2$.

[0806] 実施例165

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0807] A) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル

(アミノオキシ)(ヒドロキシ)スルファン ジオキシド (15.0 g) と水 (60 mL) の混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、pHを9-10に調整した後、イソニコチン酸エチル (10.0 g) とメタノール (250 mL) の混合物を0℃で加えた。反応混合物を70℃で終夜攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミドを加え、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸カリウム (27.4 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) およびプロピン酸エチル (7.14 g) を0℃で加えた後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.01 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+263.1$.

[0808] B) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル (6.7 g)、濃硫酸 (50 mL) および水 (50 mL) の混合物を100℃で終夜攪拌した。反応混合物を室

温に冷却した後、8 M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを約3に調整した。

得られた固体をろ取した後、水で洗浄して標題化合物 (3.15 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻161.1.

[0809] C) 7-メチル-2-オキソ-N-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例30の工程B、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺365.2.

[0810] 実施例166

7-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0811] A) 臭化(2-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)トリフェニルホスホニウム

トリフェニルホスフィン (6.29 g) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液に2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (6.68 g) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を室温下でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、生じた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (9.47 g) を得た。

MS (API+), found: 465.3.

[0812] B) 2-(オキセタン-3-イリデン)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

臭化(2-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)トリフェニルホスホニウム (6.54 g) とtert-ブトキシカリウム (1.35 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 混合物を0°Cで15分間攪拌した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、オキセタン-3-オン (721 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、70°Cで終夜攪拌した。反応混合物を冷却後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物(2.18 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.39–5.48 (2H, m), 5.64–5.72 (2H, m), 6.77–6.85 (1H, m), 7.28–7.36 (2H, m), 7.93–8.02 (2H, m).

[0813] C) 2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

2-(オキセタン-3-イリデン)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (1.03 g) のエタノール (35 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、200 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌後、不溶物をろ別し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (1.07 g) のアセトニトリル (20.4 mL) 溶液にDess-Martinペルヨージナン (1.90 g) を室温下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (900 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+261.1$.

[0814] D) N-ヒドロキシ-2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミン

実施例1の工程Cと同様の方法により、2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+276.1$.

[0815] E) 7-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-ヒドロキシ-2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンイミン (275 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に5%パラジウム-炭素 (50%含水、120 mg) を室温で加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した後、20%水酸化パラジウム-炭素 (30 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、触媒をろ別し、溶媒を減圧下留去して2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エ

タンアミン (260 mg) を得た。得られた2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミンのN,N-ジメチルホルムアミド (5.06 mL) 溶液に7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4-カルボン酸4-ニトロフェニル(166 mg) とトリエチルアミン (141 μ L) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル)、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (92 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 451.2.

[0816] 実施例167

7-(ジフルオロメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0817] A) 6-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸

2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン (25.0 g) の濃硫酸 (540 mL) の混合物にニクロム酸ナトリウム 二水和物 (64.8 g) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、粉碎した氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテル/ヘキサンで粉碎し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (4.00 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.6 Hz), 13.33 (2H, brs).

[0818] B) 6-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-5-ニトロニコチンアミド

6-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸(552 mg) と塩化チオニル (6.57 mL) の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド (2滴) を加えた。反応混合物を70°Cで終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣のN,N-ジメチルアセトアミド (15.0mL) 溶液にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (322 mg) を0°Cで加

えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物(647 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28-3.36 (3H, m), 3.58 (3H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1 Hz).

[0819] C) 2-((5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

実施例1の工程Aと同様の方法により、6-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-5-ニトロニコチンアミドから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.68-8.80 (2H, m), 9.00-9.12 (1H, m).

[0820] D) 2-((5-ホルミル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

2-((5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル (250 mg) のテトラヒドロフラン (8.38 mL) 溶液に1.5 M水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (1.12 mL) を-78℃でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、-78℃で1時間攪拌した後、メタノール(170 μL) を加えた。反応混合物を5分間攪拌した後、シリカゲルを加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (72 mg) を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]$ -238.1.

[0821] E) 2-((5-(ジフルオロメチル)-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

2-((5-ホルミル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル (4.71 g) のアセトニトリル (150 mL) 溶液に三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (20.8 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (20.8 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃でゆっくりと加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（2.78 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.44–6.88 (1H, m), 8.51–8.61 (2H, m), 8.65 (1H, brs).

- [0822] F) 7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オン
実施例135の工程Bと同様の方法により、2-((5-(ジフルオロメチル)-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.99 (2H, s), 6.63–7.12 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.74–7.82 (1H, m), 10.55 (1H, s).

- [0823] G) 7-(ジフルオロメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Fと同様の方法により、7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+461.1$.

- [0824] 実施例168

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-*b*]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

- [0825] A) N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (800 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (60.0 mL) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (1.17 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.44 g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (600 mg)、およびトリエチルアミン (1.73 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (831 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+174.3$.

[0826] B) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.78 g) のテトラヒドロフラン (76.8 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (7.20 mL) を-78°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、-78°Cで30分間撹拌した後、N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (665 mg) のテトラヒドロフラン (1.00 mL) 溶液を-78°Cで加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で2時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (812 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+275.1$.

[0827] C) N-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン (690 mg) とヒドロキシルアミン 塩酸塩 (713 mg) のエタノール (16.8 mL) 混合物にトリエチルアミン (1.42 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルと水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (566 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+290.1$.

[0828] D) 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン

N-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンイミン (566 mg) のテトラヒドロフラン (25.0 mL)

溶液に1.1 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液 (5.33 mL) を室温下で加えた。反応混合物を70℃で終夜攪拌した後、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (19.6 mL) を加え、60℃で更に3時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (547 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 276.1.

[0829] E) 7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例83の工程Bと同様の方法により、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 465.2.

[0830] 実施例169

N-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0831] A) 2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

ジイソプロピルアミン (3.36 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (15 mL) を-78℃でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、-78℃で30分間攪拌した後、4-トリフルオロメトキシアセトフェノン (3.19 mL) を-78℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、-78℃で1時間攪拌した後、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (1.85 mL) を-78℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、-78℃で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物(4.34 g)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻303.1.

[0832] B) N-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程CおよびD、および実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺495.1.

[0833] 実施例170

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0834] A) テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (7.6 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (19.7 mL) を-78°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、-78°Cで40分間攪拌した後、実施例31の工程Aと同様の方法により、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸から合成したN-メトキシ-N-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (1.673 g) を-78°Cで加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (2.49 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺261.1.

[0835] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメト

キシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0836] 実施例171

N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ペンチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例174と同様の方法により、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺453.2.

[0837] 実施例172

N-(3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0838] A) 3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸メチル (18.3 g)、tert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (40.0 g)、1H-イミダゾール (12.3 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (50.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (9H, s), 1.20 (6H, s), 3.64 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.31-7.47 (6H, m), 7.58-7.68 (4H, m).

[0839] B) 3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸

3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル (50.6 g)、8 M水酸化ナトリウム水溶液 (150 mL) およびテトラヒドロフラン (150 mL) の混合物を100°Cで3時間攪拌した後、6 M塩酸を加えてpHを約1に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (50.1 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻355.2.

[0840] C) N-(3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例170の工程A、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺691.4.

[0841] 実施例173

N-(2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0842] A) (2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-アミノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (762 mg) とイソベンゾフラン-1,3-ジオン (423 mg) のトルエン (20 mL) 混合物をDean-Starkを用いて16時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を酢酸エチルで粉砕した後、ろ取し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (399 mg) を得た。

MS (API+), found: 351.1.

[0843] B) 2-(2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン 塩酸塩

実施例18の工程Eと同様により、(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89-4.01 (1H, m), 4.03-4.16 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.87 (4H, d, J = 2.8 Hz), 8.65 (3H, brs).

[0844] C) N-(2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-Iの工程Lと同様の方法により、2-(2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 526.2.

[0845] 実施例174

N-(2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0846] A) (シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (10.6 g) の2 Mアンモニア/メタノール溶液 (112 mL) にチタン(IV)テトライソプロポキシド (16.3 mL) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで15分間攪拌した後、シアン化トリメチルシリル (11.2 mL) を加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下、約1/4の体積まで留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に二炭酸ジtert-ブチル (12.94 mL) およびトリエチルアミン (9.32 mL) を加えた。反応混合物を45°Cで16時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水およ

び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（9.39 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 317.1.

[0847] B) (2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.00 g) および炭酸カリウム (1.31 g) のジメチルスルホキシド (70 mL) 混合物に35%過酸化水素水 (1.66 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し標題化合物 (2.44 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 5.11–5.28 (1H, m), 5.48 (1H, brs), 5.68 (1H, brs), 5.78 (1H, brs), 7.18–7.25 (2H, m), 7.40–7.47 (2H, m).

[0848] C) (2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (2.44 g) のメタノール (70 mL) 溶液に8 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 mL) を加え、反応混合物を20時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、1 M塩酸でpHを3–4に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.783 g)、トリエチルアミン (1.32 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物 (1.45 g) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 混合物を室温で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水

および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（1.39 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 3.19 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.63–5.91 (2H, m), 7.14–7.22 (2H, m), 7.37–7.45 (2H, m).

[0849] D) (2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (685 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に0.7 M臭化シクロプロピルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (7.76 mL) を0°Cで加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (486 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.75–0.86 (1H, m), 0.90–1.05 (2H, m), 1.08–1.17 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.79–1.90 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.92–6.04 (1H, m), 7.18–7.25 (2H, m), 7.33–7.41 (2H, m).

[0850] E) N-(2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

(2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg) および4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣および2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (160 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物にトリエチルアミン (0.213 mL) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後

、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物（143 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+ 435.1$.

[0851] 実施例175

N-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (126 mg) のメタノール (3 mL) とテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (13.2 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (87.2 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+ 437.2$.

[0852] 実施例176

7-メチル-2-オキソ-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0853] A) 4-(2-アジド-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン

2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (304 mg) のピリジン (5 mL) 溶液に塩化チオニル (102 μ L) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで10分間攪拌した後、水を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (286 mg) と10%パラジウム-炭素 (50%含水、60 mg) のエタノール (5 mL) 混合物を水素雰囲気

下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣 (290 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (315 mg)、ジフェニルリン酸アジド (259 μ L)、および1.9 Mアゾジカルボン酸 ジイソプロピル/トルエン溶液 (632 μ L) を室温下に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (274 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20–1.44 (2H, m), 1.52–1.72 (4H, m), 1.73–1.87 (1H, m), 3.30–3.43 (2H, m), 3.89–4.01 (2H, m), 4.48–4.59 (1H, m), 7.19–7.46 (4H, m).

[0854] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

4-(2-アジド-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (274 mg) と10%パラジウム-炭素 (50%含水、92 mg) のエタノール (4.4 mL) 混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触媒をろ別した後、溶媒を減圧下留去して2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン (254 mg) を得た。7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸4-ニトロフェニル (144 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.19 mL) 混合物に上で得られた2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン (254 mg) とトリエチルアミン (122 μ L) を室温に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (184 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.2.

[0855] 実施例177

2-オキソ-N-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (290 mg) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (7.0 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (174 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 409.1.

[0856] 実施例178

8-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程AからB、および実施例19の工程CからDと同様の方法により、2-クロロ-4-メトキシ-3-ニトロピリジンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 441.2.

[0857] 実施例179

N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例175と同様の方法により、2-オキソ-N-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 411.1.

[0858] 実施例180

2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0859] A) 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール
1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (10.1 g) のテトラヒドロフ
ラン (90 mL) 溶液に1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (28.7 mL) を-7
8℃でゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した後、2,2,2-ト
リフルオロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン (9.07 g) のテトラヒドロフラ
ン (10 mL) 溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を-78℃で1.5時間攪拌した
後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽
出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して2,2,2-トリフル
オロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンの粗生成物を得た。得
られた粗生成物 (11.9 g) のエタノール (80 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリ
ウム (3.49 g) を氷冷下でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で16時間攪
拌後、エタノールを減圧下留去した。残渣に1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽
出した。抽出液を1 M塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサ
ン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (9.57 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻259.0.

[0860] B) メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フ
ェニル)エチル

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール (9.57 g) とトリエチルアミン (7.69 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 混
合物にメタンスルホニルクロリド (3.42 mL) を氷冷下でゆっくりと加えた。
反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出
液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減
圧下留去して標題化合物 (10.7 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (3H, s), 6.62 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7
.48-7.58 (2H, m), 7.68-7.78 (2H, m).

[0861] C) 1-(1-アジド-2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベン
ゼン

メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル (10.7 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (5.15 g) を室温下で加えた。反応混合物を100℃で24時間攪拌した後、室温で2日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (5.12 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.26–7.33 (2H, m), 7.43–7.53 (2H, m).

[0862] D) 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミン

1-(1-アジド-2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (4.92 g) のメタノール (30 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に食塩水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮して標題化合物 (4.31 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.57 (2H, brs), 4.49–4.68 (1H, m), 7.34–7.44 (2H, m), 7.58–7.68 (2H, m).

[0863] E) 2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程FおよびIと同様の方法により、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 435.1.

[0864] 実施例181

7-メチル-2-オキソ-N-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0865] A) 2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

5-ブロモピリジン-3-オール (5 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (1.72 g) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、2-ブロモ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン (9.76 g) を0℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた固体をヘキサンで洗浄して標題化合物 (7.78 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺376.0.

[0866] B) 7-メチル-2-オキソ-N-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例132の工程B、および実施例7の工程Gと同様の方法により、2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺488.2.

[0867] 実施例182

N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例132の工程B、および実施例7の工程Gと同様の方法により、2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 411.1.

[0868] 実施例183

N-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボ

キサミド

[0869] A) 5-(1-エトキシビニル)-1,3-ジフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (5.00 g)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン (7.17 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (0.38 g) およびトルエン (100 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で終夜撹拌した後、1 M塩酸 (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (4.24 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.21–7.35 (2H, m).

[0870] B) 1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノン

5-(1-エトキシビニル)-1,3-ジフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (4.24 g)、6 M塩酸 (15 mL)、アセトン (50 mL) および水 (15 mL) の混合物を室温で5時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (3.51 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), 7.56–7.67 (2H, m).

[0871] C) N-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例143の工程A、実施例63の工程D、実施例2の工程D、実施例15の工程B および実施例7の工程Gと同様の方法により、1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.1.

[0872] 実施例184

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (90 mg) および酢酸 (23.5 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 混合物に1 Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.391 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、1 Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.782 mL) を加えた。反応混合物を更に室温で2時間攪拌した後、50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (43.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺453.2.

[0873] 実施例185

N-(2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0874] A) (4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (5.00 g) のメタノール (31.3 mL) 溶液に濃硫酸 (237 μ L) を加えた。反応混合物を70°Cで3時間攪拌後、溶媒を減圧下、10 mL程度まで濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (5.23 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.37 (2H, m).

[0875] B) 2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール

(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (5.23 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (55.8 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (55.8 mL) を加え、室温で更に2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.65 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (6H, s), 1.30 (1H, s), 2.77 (2H, s), 7.11-7.19 (2H, m), 7.21-7.29 (2H, m).

[0876] C) 1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール (2.55 g) に三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (2.88 mL) を0°Cで加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈した後、0°Cで水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.59 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.83-2.97 (2H, m), 7.09-7.18 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m).

[0877] D) 1-(1-ブロモ-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

1-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.59 g)、N-ブロモスクシンイミド (1.59 g)、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (113 mg) のトリフルオロメチルベンゼン (33.7 mL) 混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加えた後、不溶物をろ別し、

ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製して標題化合物（1.66 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (3H, d, $J = 3.8$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0878] E) 1-(1-アジド-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

1-(1-ブロモ-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.56 g) とアジ化ナトリウム (1.65 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (33.1 mL) 混合物を100°Cで終夜攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.13 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.34 (3H, m), 1.35-1.42 (3H, m), 4.55 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 7.18-7.26 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0879] F) 2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミン

1-(1-アジド-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.13 g) と10%パラジウム-炭素 (50%含水、110 mg) のメタノール (7 mL) 混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、触媒をろ別した。ろ液に飽和食塩水に加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (971 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+252.1$.

[0880] G) N-(2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例168の工程Eと同様の方法により、2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+427.1$.

[0881] 実施例186

2-オキソ-N-(1-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0882] A) 1-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)プロパン-1-オン

2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (181 mg) とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (172 mg) のトルエン (4 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下、120℃で3分間攪拌した。この混合物を2H-1,2,3-トリアゾール (389 mg)、1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オン (1 g) およびリン酸三カリウム (1.99 g) のトルエン (15 mL) 混合物にアルゴン雰囲気下、室温で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、16時間加熱還流した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (858 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.16 (4H, s), 8.21 (2H, s).

[0883] B) 2-オキソ-N-(1-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例53の工程Bと同様の方法により、1-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)プロパン-1-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺378.2.

[0884] 実施例187

N-(2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例168の工程Eと同様の方法により、2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+441.2$.

[0885] 実施例188

N-(1-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0886] A) 2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタノン

実施例66の工程Fと同様の方法により、1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.96 (2H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

[0887] B) 1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-メトキシエタノン

実施例63の工程Dと同様の方法により、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタノンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.56-7.76 (3H, m).

[0888] C) 2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキサラン

1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-メトキシエタノン (1.01 g)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (77 mg) および1,2-エタンジオール (506 mg) のトルエン (20 mL) 混合物をDean-Starkを用いて5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.00 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.24 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.73-3.87 (2H, m), 3.95-4.09 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 9.8, 2.1$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz).

[0889] D) N-(1-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例147の工程A、実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例53の工程Bと同様の方法により、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソランから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+428.2$.

[0890] 実施例189

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例147の工程A、実施例1の工程C、実施例54の工程Bおよび実施例53の工程Bと同様の方法により、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1,3-ジオキソランから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+424.2$.

[0891] 実施例190

8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0892] A) 2-クロロ-3-ニトロイソニコチン酸

実施例167の工程Aと同様の方法により、2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジンから標題化合物を得た。

MS (API-): $[M-H]^-201.0$.

[0893] B) 2-クロロ-3-ニトロイソニコチン酸メチル

2-クロロ-3-ニトロイソニコチン酸(2.03 g)と塩化チオニル(21.9 mL)の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(2滴)を加えた。反応混合物を70°Cで15分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール(10 mL)を0°Cで加えた後、反応混合物を0°Cで10分間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(2.15 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 7.86 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.6

8 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0894] C) 4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸メチル

実施例1の工程AからB、および実施例19の工程CからDと同様の方法により、2-クロロ-3-ニトロイソニコチン酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[0895] D) 8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸メチル (234 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に室温で1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (47 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 469.2.

[0896] 実施例191

8-アセチル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸メチル (234 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に室温で1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出

液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物（22 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 453.1.

[0897] 実施例192

8-(ヒドロキシメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0898] A) 4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸 4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸メチル（468 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）およびメタノール（2.0 mL）の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液（2.0 mL）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、1 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物（452 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 455.1.

[0899] B) 8-(ヒドロキシメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

4-((2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-カルボン酸（445 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液にクロロギ酸イソブチル（0.153 mL）およびトリエチルアミン（0.205 mL）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、不溶物をろ別した。ろ液に水素化ホウ素ナトリウム（74.1 mg）の水溶液（1 mL）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、水を加え

、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物（13 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 441.2.

[0900] 実施例193

N-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0901] A) (2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (355 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温で3 M臭化エチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (5.0 mL) を室温下に加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (254 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (9H, s), 2.29-2.49 (2H, m), 5.30 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.91-6.01 (1H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m).

[0902] B) (2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル (320 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に3 M臭化エチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (5.0 mL) を0℃に加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、1 M塩酸を0℃に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶

媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（170 mg）を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 376.2.

- [0903] C) N-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド
(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル (170 mg) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣および2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (128 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物にトリエチルアミン (0.170 mL) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (161 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 453.2.

[0904] 実施例194

N-(2-アミノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (285 mg) のエタノール (15 mL) 溶液にヒドラジン 一水和物 (0.211 mL) を室温下で加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、スチレン/ジビニルベンゼン系合成吸着剤 (HP-20、移動相：水からアセトニトリル) を用いて分取した。残渣を分取HPLC (C18、移動相：水 (10 mM NH_4HCO_3 含有)/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を減圧下濃縮した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで粉碎した後、ろ取り、ヘキサ

ン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (151 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 396.1.

[0905] 実施例195

N-((4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0906] A) 4-ブromo-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

実施例31の工程Aと同様の方法により、4-ブromo-2-フルオロ安息香酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 262.0.

[0907] B) (4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノン

4-ブromo-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (10.8 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に0.5 M臭化(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)マグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (165 mL) を室温下で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、70℃で終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (11.6 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 363.0.

[0908] C) N-((4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例83の工程Bと同様の方法により、(4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 553.1.

[0909] 実施例196

N-((4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例31の工程A、実施例195の工程B、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例83の工程Bと同様の方法により、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺551.1.

[0910] 実施例197

N-(2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例181の工程A、実施例2の工程D、実施例132の工程B、および実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺566.1.

[0911] 実施例198

N-((2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (60 mg)、5%パラジウム-炭素 (50%含水、15 mg) およびメタノール (5 mL) の混合物を、水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (35.6 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺475.2.

[0912] 実施例199

N-((2-ヒドロキシフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例198と同様の方法により、N-((4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺473.2.

[0913] 実施例200

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのジアステレオ混合物 (110 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA, 50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 70/30) にて分取し、保持時間の最も小さい標題化合物 (28 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0914] 実施例201

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのジアステレオ混合物 (110 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA, 50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 70/30) にて分取し、保持時間の2番目に小さい標題化合物 (16 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0915] 実施例202

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキ

サミド

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのジアステレオ混合物 (110 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 70/30) にて分取し、保持時間の3番目に小さい標題化合物 (33 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+451.2$.

[0916] 実施例203

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのジアステレオ混合物 (110 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 70/30) にて分取し、保持時間の最も大きい標題化合物 (14 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+451.2$.

[0917] 実施例204

7-メトキシ-2-オキソ-N-(1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例66の工程IからLと同様の方法により、1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロパン-1-アミンから標題化合物を得た。

MS (API-): $[M-H]^-408.2$.

[0918] 実施例205

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0919] A) メチルN-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート

2-クロロ-5-ヨード-3-ニトロピリジン (12.0 g) のエタノール (200 mL) 溶液にメチル グリシナート 塩酸塩 (10.6 g) およびトリエチルアミン (11.8 mL) を室温に加えた。反応混合物を20時間加熱還流後、溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (11.1 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+338.0$.

[0920] B) 7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

メチル N-(5-ヨード-3-ニトロピリジン-2-イル)グリシナート (6.00 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に5%白金-炭素 (500 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解後、反応混合物を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+276.0$.

[0921] C) 7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-ヨード-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (3.82 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) 懸濁溶液に0°Cで1 Mカリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液 (17.4 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (3.62 mL) をゆっくりと加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物をセライトでろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.71 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+406.0$.

[0922] D) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (19.0 g) と炭酸アンモニウム (25.9 g) のエタノール (114 mL) と水 (45.6 mL) の混合物にシアン化カリウム (8.14 g) の水溶液 (71.1 mL) を50℃でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌後、室温まで冷却し、エタノールを減圧下留去した。残渣に濃塩酸を0℃で加え、pHを1に調整した後、生じた固体をろ別し、水で洗浄した。水酸化カリウム (23.6 g) の水溶液 (100 mL) に上で得られた固体を室温で加えた後、反応混合物を90℃で3日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃塩酸で中和した。生じた固体をろ別後、水で洗浄して 2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (13.3 g) を得た。得られた粗生成物 (13.3 g) のテトラヒドロフラン (113 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (19.7 mL) と2 M水酸化ナトリウム水溶液 (85 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水相に1 M塩酸を0℃で加えてpHを3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (11.3 g) を得た。得られた粗生成物 (11.3 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (84 mL) 溶液にヨウ化メチル (2.53 mL) と炭酸カリウム (5.59 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.20 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻348.1.

[0923] E) tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェ

ニル)酢酸メチル (5.00 g) のテトラヒドロフラン (71.6 mL) 溶液に1 Mメチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液 (57.3 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0℃で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.99 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻348.2.

[0924] F) 1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

tert-ブチル (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート (2.50 g) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (71.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、生じた結晶をろ別して標題化合物 (2.01 g) を得た。

MS (API+), found: 250.1.

[0925] G) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (500 mg) のテトラヒドロフラン (18.9 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (293 mg) のテトラヒドロフラン (2.83 mL) 溶液を窒素雰囲気下、室温でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、40℃で3時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフランを加えた後、溶媒を減圧下留去する操作を3回繰り返した。残渣をテトラヒドロフラン (9.42 mL) で希釈し、1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩 (423 mg) とトリエチルアミン (521 μL) のテトラヒドロフラン (6.28 mL) 混合物に室温でゆっくりと加え

た。反応混合物を60℃で一晩攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（729 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 681.1.

[0926] H) 7-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (699 mg)、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 (537 mg)、酢酸カリウム (415 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10.3 mL) 混合物に(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (77.0 mg) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、80℃で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの粗生成物 (986 mg) を得た。得られた粗生成物 (986 mg) のテトラヒドロフラン (14.5 mL) 溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液 (2.90 mL) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌後、35%過酸化水素水 (508 μ L) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、氷水を加え、1 M塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (340 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+571.2$.

- [0927] I) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (340 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (7.64 mL) 溶液に炭酸カリウム (83.0 mg) とヨードメタン (56.1 μ L) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、HPLC (C18、移動相: 水 (10 mM NH_4HCO_3 含有)/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を減圧下濃縮して標題化合物 (91.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+585.3$.

- [0928] J) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (90.9 mg) にトリフルオロ酢酸 (2.24 mL) と水 (251 μ L) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (4.27 mL) に溶解し、8 Mアンモニア/メタノール溶液 (838 μ L) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (48.8 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.25–4.49 (2H, m), 4.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.73 (1H, brs).

[0929] 実施例206

7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例170の工程A、実施例2の工程D、実施例132の工程Bおよび実施例7の工程Gと同様の方法により、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺451.2.

[0930] 実施例207

N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (43.8 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK ADH、20 mmID × 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=800/200) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の小さい方の標題化合物 (5.4 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.20–4.50 (2H, m), 4.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.73 (1H, brs).

[0931] 実施例208

N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (43.8 mg) をSFC (カラム: CHIRALPAK ADH, 20 mmID × 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/メタノール=800/200) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで結晶化して保持時間の大きい方の標題化合物 (5.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.1.

[0932] 実施例209

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0933] A) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエタノン

実施例63の工程Dと同様の方法により、2-ブromo-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノンから標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻235.0.

[0934] B) 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩

実施例63の工程Eと同様の方法により、1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエタノンから標題化合物を得た。

MS (API+), found: 238.1.

[0935] C) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程Fと同様の方法により、1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメ

チル)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+669.1$.

[0936] D) 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-IIの工程Hと同様の方法により、N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+583.2$.

[0937] E) 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例72-IIの工程Iと同様の方法により、7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+453.1$.

[0938] 実施例210

7-メチル-2-オキソ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0939] A) (4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアルデヒド

2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタノール (2.00 g) および炭酸水素ナトリウム (8.15 g) のアセトニトリル (150 mL) 混合物にDess-Martinペルヨージナン (8.23 g) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して標題化合物(1.72 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.84–7.39 (4H, m), 9.77 (1H, t, $J = 2.1$ Hz).

[0940] B) 1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール

(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアルデヒド (800 mg) およびトリメチル(トリフルオロメチル)シラン (2.79 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 混合物に1 Mフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (7.84 mL) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌した後、1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (761 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 2.80–2.94 (1H, m), 2.97–3.11 (1H, m), 4.01–4.31 (1H, m), 7.04–7.24 (2H, m), 7.27–7.36 (2H, m).

[0941] C) *tert*-ブチル(ジメチル)((1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)シラン

1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール (750 mg)、*tert*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.09 g)、2,6-ジメチルピリジン (586 mg) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (434 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.48 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.72–0.79 (9H

, m), 2.80 (1H, dd, J = 13.8, 10.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 13.8, 2.8 Hz), 3.93-4.25 (1H, m), 7.07-7.20 (2H m), 7.21-7.25 (2H, m).

[0942] D) ((3-ブromo-1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

tert-ブチル(ジメチル)((1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)シラン (165 mg)、2,2'-(ジアゼン1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル) (6.98 mg)、1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン (98 mg) およびベンゾトリフルオリド (5 mL) の混合物を130℃で終夜攪拌した後、1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン(227 mg) および2,2'-(ジアゼン1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル) (14.0 mg) を加え、反応混合物を130℃で更に6時間攪拌した。別途、tert-ブチル(ジメチル)((1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)シラン (200 mg)、2,2'-(ジアゼン1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル) (42.3 mg)、1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン (458 mg) およびベンゾトリフルオリド (10 mL) の混合物を120℃で2日間攪拌した。これらの混合物を合わせた後、ヘキサンを加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して淡黄色油状物 (385 mg) を得た。この油状物 (380 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液にナトリウムアジド (264 mg) を室温下で加えた。反応混合物を100℃で終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、橙色油状物 (280 mg) を得た。この油状物 (280 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、20 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、終夜攪拌した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にトリエチルアミン (92 mg)、4-ニトロフェニル-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキシレート (100 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を加えた。反応混合物を室温下で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (23.2 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 479.1.

[0943] 実施例211

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0944] A) N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例66の工程IからKと同様の方法により、1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエタンアミンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 570.3.

[0945] B) N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (112 mg) のジクロロメタン (3.72 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (250 μ L) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (5

.00 mL) に溶解し、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(344 μ L) を室温下で加えた。反応混合物を50°Cで1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (58.8 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 440.2.

[0946] 実施例212

6-(4-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0947] A) 2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

実施例1の工程Aと同様の方法により、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (3H, s), 4.27 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.96 (1H, t, J = 5.7 Hz).

[0948] B) 6-クロロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

実施例66の工程Bと同様の方法により、2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, s), 10.47 (1H, s).

[0949] C) 6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

実施例63の工程Cと同様の方法により、6-クロロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 314.3.

[0950] D) 6-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例63の工程Fと同様の方法により、6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 575.2.

[0951] E) 6-(4-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (69.0 mg) の1,2-ジメトキシエタン (1.5 mL) 溶液に、4-メトキシフェニルボロン酸 (36.5 mg)、1 M炭酸カリウム水溶液 (0.24 mL)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (8.5 mg) を加え、マイクロウェーブ合成機 (バイオタージ社、Initiator Sixty) にて120℃で1時間加熱した。反応溶液に水 (1 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え攪拌した後、フェーズ分離フィルターに通し、有機層を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣に8 Mアンモニア/メタノール溶液 (1 mL) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させて標題化合物 (36.7 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 517.1.

[0952] 実施例213

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサ

ミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、ピリジン-3-イルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺488.1.

[0953] 実施例214

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、フェニルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺487.1.

[0954] 実施例215

6-(2-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、2-メトキシフェニルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺517.1.

[0955] 実施例216

6-(3-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、3-メトキシフェニルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺517.2.

[0956] 実施例217

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、ピリジン-4-イルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+488.1$.

[0957] 実施例218

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(2-チエニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、2-チエニルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+493.1$.

[0958] 実施例219

6-(3-フリル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、3-フリルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+477.1$.

[0959] 実施例220

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、3-チエニルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+493.1$.

[0960] 実施例221

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+491.1$.

[0961] 実施例222

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺491.1.

[0962] 実施例223

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、1-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)-1H-ピラゾールから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺491.1.

[0963] 実施例224

6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イルボロン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺506.1.

[0964] 実施例225

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例66の工程JからLと同様の方法により、N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-ヨード-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1

H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0965] 実施例226

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (347 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID × 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (107 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺453.1.

[0966] 実施例227

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (347 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID × 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (83 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺453.1.

[0967] 実施例228

N-(2-メトキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0968] A) 2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (5.00 g) のメタノール(32 m

L) 溶液に濃硫酸 (0.237 mL) を室温下で加えた。反応混合物を70℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下、10 mL程度まで濃縮した。残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (4.00 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 233.0.

[0969] B) 2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール

2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (4.00 g) のテトラヒドロフラン (57 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (42.7 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.26 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (6H, s), 2.67 (2H, s), 4.36 (1H, s), 7.31 (4H, s).

[0970] C) 1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール (6.72 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (140 mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (5.74 g) を室温下で加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (8.97 mL) を室温下でゆっくりと加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (6.01 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.16 (3H, s), 7.17-7.37 (4H, m).

[0971] D) 1-(1-ブromo-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

実施例142の工程Dと同様の方法により、1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)

-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, s), 1.25 (3H, s), 3.20 (3H, s), 5.33-5.42 (1H, m), 7.18-7.38 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m).

[0972] E) 1-(1-アジド-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

1-(1-ブromo-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.10 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (43 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (2.09 g) および18-クラウン-6 (6.8 g) を加えた。反応混合物を100°Cで18時間攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (1.66 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00-1.11 (6H, m), 3.20 (3H, s), 4.83-4.90 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.42-7.56 (2H, m).

[0973] F) N-(2-メトキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例2の工程EからF、および実施例72-1の工程Lと同様の方法により、1-(1-アジド-2-メトキシ-2-メチルプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.2.

[0974] 実施例229

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (55.2 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて

分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (13.7 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+440.2$.

[0975] 実施例230

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (55.2 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (15.4 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+440.2$.

[0976] 実施例231

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (426 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (177 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+435.1$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.66–0.75 (2H, m), 0.98–1.08 (2H, m), 1.83–1.95 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.69 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.16–5.26 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.45–7.62 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.84–8.97 (1H, m), 10.55 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0977] 実施例232

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-

メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (471 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物 (208 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0978] 実施例233

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (426 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の大きい方の標題化合物 (179 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺435.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.66-0.75 (2H, m), 0.98-1.08 (2H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.69 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.64 (2H, s), 5.14-5.26 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.45-7.64 (4H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.01 (1H, s), 10.55 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0979] 実施例234

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (471 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (199 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺443.1.

[0980] 実施例235

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸 ピナコール エステルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺493.1.

[0981] 実施例236

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸 ピナコール エステルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺506.1.

[0982] 実施例237

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例212の工程Eと同様の方法により、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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺492.1.

[0983] 実施例238

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (46.0 mg) の1,2-ジメトキシエタン (1.0 mL) 溶液に、水 (0.16 mL)、トリメチルボロキシシン (50.0 mg)、炭酸セシウム (52.0 mg)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (5.6 mg) を加え、マイクロウェーブ合成機 (バイオタージ社、Initiator Sixty) にて110℃で1 時間加熱した。反応混合物に水 (1 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え攪拌した後、フェーズ分離フィルターに通し、有機層を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣に8 Mアンモニア/メタノール溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させて標題化合物 (16.5 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺425.0.

[0984] 実施例239

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (46.0 mg) のN,N-ジメチルホルムア

ミド (0.5 mL) 溶液に (2-ピリジン)環状トリオールボレートリチウム (51.1 mg)、炭酸セシウム (78.1 mg)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (5.6 mg)、塩化銅 (I) (4.0 mg) を加え、マイクロウェーブ合成機 (バイオタージ社、Initiator Sixty) にて100°Cで1時間加熱した。反応混合物に水(1 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え攪拌した後、フェーズ分離フィルターに通し、有機層を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣に8 Mアンモニア/メタノール溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させて標題化合物 (6.3 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺488.1.

[0985] 実施例240

6-(2-フリル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例239と同様の方法により、(2-フラン)環状トリオールボレートナトリウムから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺477.1.

[0986] 実施例241

6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (46.0 mg) のトルエン (1.0 mL) 溶液に、水 (0.2 mL)、シクロプロピルボロン酸 (20.6 mg)、炭酸セシウム (78

.1 mg)、酢酸パラジウム (II) (3.6 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (6 .7 mg) を加え、マイクロウェーブ合成機 (バイオタージ社、Initiator Sixty y) にて100℃で30 分間加熱した。反応混合物に水 (1 mL) と酢酸エチル (2 mL) を加え攪拌した後、フェーズ分離フィルターに通し、有機層を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣に8 M アンモニア/メタノール溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させた。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させて標題化合物 (18.3 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+451.1$.

[0987] 実施例242

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド (10 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にギ酸アンモニウム (50 mg) および5%パラジウム-炭素-エチレンジアミン複合体 (50 mg) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、空気噴き付け装置により濃縮した。残渣をHPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液) で精製し、溶媒を空気噴き付け装置により蒸発させて標題化合物 (5.5 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+495.1$.

[0988] 実施例243

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル

ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例242と同様の方法により、N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺508.1.

[0989] 実施例244

N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例242と同様の方法により、N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドから標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺494.1.

[0990] 実施例245

6-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0991] A) 2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン 1-オキシド

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (5.00 g) と過酸化水素尿素 (5.72 g) のアセトニトリル (37.6 mL) 混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (8.06 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、9% (w/w) 亜ジチオン酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ

チル)で精製して標題化合物(1.90 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.33 (3H, s), 7.98 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz).

[0992] B) 2,6-ジクロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン 1-オキシド (8.17 g) とオキシ塩化リン (101 mL) の混合物を90°Cで30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物(7.63 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (3H, s), 8.14 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0993] C) 2-(6-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)酢酸メチル

実施例1の工程Aと同様の方法により、2,6-ジクロロ-3-メチル-5-ニトロピリジンから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+260.0$.

[0994] D) 2-(6-メトキシ-5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)酢酸メチル

2-(6-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)酢酸メチル (2.63 g) とナトリウムメトキシド (2.93 g) のメタノール(50.6 mL) 混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.12 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+256.1$.

[0995] E) 6-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Bおよび実施例19の工程CからDと同様の方法により、2-(6-メトキシ-5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)酢酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+455.1$.

[0996] 実施例246

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-

6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[0997] A) 2-ニトロアセトアミド アンモニア塩

2-ニトロ酢酸エチル (17.5 g) と28%アンモニア水溶液 (88 mL) の混合物を室温で4日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (15.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.43 (2H, s).

[0998] B) 2-((5-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (16.7 g) のメタノール (87 mL) 溶液に1-メトキシプロパン-2-オン (7.63 g) とギ酸エチル (7.68 mL) の混合物を -10°C でゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、 -10°C で1時間攪拌した後、室温で更に終夜攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (12.0 g) と2-ニトロアセトアミド アンモニア塩 (12.9 g) の水 (54.1 mL) 溶液に3.4 Mピペリジン酢酸塩水溶液 (26.7 mL) と酢酸 (5.85 mL) を室温下で加えた。反応混合物を 50°C で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して不純物を含む5-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-オール (1.06 g) を得た。上で得られた5-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-オール (153 mg) のピリジン (4.15 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (211 μL) を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (262 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (4.15 mL) 溶液にグリシンメチルエステル塩酸塩 (125 mg) とトリエチルアミン (289 μL) を室温下で加えた。反応混合物を 70°C で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物(70 mg)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+256.1$.

[0999] C) 7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例1の工程Bおよび実施例19の工程CからDと同様の方法により、2-((5-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+455.1$.

[1000] 実施例247

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例19の工程Cと同様の方法により、7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+469.1$.

[1001] 実施例248

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例19の工程Cと同様の方法により、6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+469.1$.

[1002] 実施例249

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例19の工程Cと同様の方法により、1-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル))プロピルアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.1.

[1003] 実施例250

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[1004] A) 2-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

メチル グリシナート 塩酸塩 (8.32 g) と2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン(7.62 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 混合物にトリエチルアミン (18.5 mL) を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.99 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.27-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

[1005] B) 7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

2-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル (6.99 g) のエタノール (100 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、2.00 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール (100 mL) を加えた後、反応混合物を5時間加熱還流し、溶媒を減圧下、3分の1程度の体積まで留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体をろ取した。ろ取した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (4.56 g)

を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.09 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.72–6.80 (1H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 10.31 (1H, s).

[1006] C) 7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.00 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (40 mL) とピリジン (15 mL) の混合物にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.48 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、水を加えた。析出した固体をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物(1.63 g)を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1.

[1007] D) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (19.0 g) と炭酸アンモニウム (25.9 g) のエタノール (114 mL) と水 (45.6 mL) の混合物にシアン化カリウム (8.14 g) の水溶液 (71.1 mL) を50℃でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌後、室温まで冷却し、エタノールを減圧下留去した。残渣に濃塩酸を0℃で加え、pHを1に調整した後、生じた固体をろ取し、水で洗浄した。水酸化カリウム (23.6 g) の水溶液 (100 mL) に上で得られた固体を室温で加えた後、反応混合物を90℃で2日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃塩酸で中和した。生じた固体をろ別後、水で洗浄して 2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (13.3 g) を得た。得られた粗生成物 (13.3 g) のテトラヒドロフラン (113 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (19.7 mL) と2 M水酸化ナトリウム水溶液 (85 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に1 M塩酸を0℃で加えてpHを3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチルを得た。

キシ)フェニル)酢酸の粗生成物 (11.3 g) を得た。得られた粗生成物 (11.3 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (84 mL) 溶液にヨウ化メチル (2.53 mL) と炭酸カリウム (5.59 g) を室温下に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (8.20 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻348.1.

[1008] E) tert-ブチル(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (5.00 g) のテトラヒドロフラン (71.6 mL) 溶液に1 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (57.3 mL) をアルゴン雰囲気下、0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、0°Cで1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を0°Cに加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.99 g) を得た。

MS (API-): [M-H]⁻348.2.

[1009] F) 1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

tert-ブチル(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)カーバメート (2.50 g) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (71.6 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、生じた結晶をろ取して標題化合物 (2.01 g) を得た。

MS (API+), found: 250.1.

[1010] G) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロ

ピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (263 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 懸濁溶液に1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩 (251 mg) とトリエチルアミン (245 μ L) を室温下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (298 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94-1.03 (3H, m), 1.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.27-4.36 (1H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.78 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.77 (1H, brs).

[1011] 実施例251

7-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (80 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA, 50 mmID $\times$ 500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (23 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 455.1.

[1012] 実施例252

7-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (80 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (18 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.1.

[1013] 実施例253

N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (33 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (15 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.1.

[1014] 実施例254

N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (33 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30

0、後に50/50へ変更)にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物(15 mg)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+469.1$.

[1015] 実施例255

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例84の工程A、実施例2の工程CからF、および実施例実施例72-1の工程Lと同様の方法により、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+394.1$.

[1016] 実施例256

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例75の工程KからMと同様の方法により、1-アミノ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+ 449.2$.

[1017] 実施例257

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体(300 mg)をHPLC(カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更)にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物(140 mg)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+439.1$.

[1018] 実施例258

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (300 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (134 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.1.

[1019] 実施例259

6-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (100 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (29.2 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.1.

[1020] 実施例260

6-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (100 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 70/30) にて分取し、保

持時間の大きい方の標題化合物 (33.8 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺455.1.

[1021] 実施例261

N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (85 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 800/200) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (29 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[1022] 実施例262

N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (85 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 800/200) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (23 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺469.2.

[1023] 実施例263

N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボ

キサミドのラセミ体 (270 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、ヘキサン/ジイソプロピルエーテルで結晶化して保持時間の小さい方の標題化合物 (116 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95–1.03 (3H, m), 1.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.26–4.37 (1H, m), 4.38–4.47 (1H, m), 4.60–4.93 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.77 (1H, s).

[1024] 実施例264

N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (85 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : ヘキサン/エタノール = 70/30、後に50/50へ変更) にて分取し、ヘキサン/ジイソプロピルエーテルで結晶化して保持時間の大きい方の標題化合物 (103 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.1.

[1025] 実施例265

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (478 mg) をHPLC (カラム : CHIRALPAK IA、400 m

mID×250 mL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の大きい方の標題化合物 (170 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺449.1.

[1026] 実施例266

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (478 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、400 mmID×250 mL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 700/300) にて分取し、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物 (156 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺449.1.

[1027] 実施例267

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[1028] A) 2-ブロモ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル

実施例185の工程Aおよび工程Dと同様の方法により、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸から標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.75 (3H, s), 5.98-6.21 (1H, m), 7.79 (4H, s).

[1029] B) アジド(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル

2-ブロモ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル (11.8 g) のアセトニトリル (265 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (1.55 g) を0°Cで加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（10.8 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (3H, s), 5.08 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz).

[1030] C) アミノ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル

アジド(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル (10.6 g) のメタノール (408 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.10 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (9.13 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+234.1$.

[1031] D) ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸メチル

実施例75の工程Gと同様の方法により、2-アミノ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチルから標題化合物を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-332.1$.

[1032] E) (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例250の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-332.2$.

[1033] F) 1-アミノ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩

実施例92の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (API+), found: 234.1.

[1034] G) N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例66の工程IからLと同様の方法により、1-アミノ-2-メチル-1-(4-(ト

リフルオロメチル)フェニル)プロパン-2-オール 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.2.

[1035] 実施例268

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (221 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 50/50) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (71.7 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.2.

[1036] 実施例269

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (221 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 50/50) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (78.3 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺439.2.

[1037] 実施例270

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロ

ピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (296 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 450/550) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (136 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 394.1.

[1038] 実施例271

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (296 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 450/550) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (134 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 394.1.

[1039] 実施例272

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[1040] A) 2-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル

メチル グリシナート 塩酸塩 (8.32 g) と2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン (7.62 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 混合物にトリエチルアミン (18.5 mL) を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.99 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.28 (2H, d,

$J = 5.7 \text{ Hz}$), 8.27–8.37 (2H, m), 8.60 (1H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$).

[1041] B) 7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

2-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)酢酸メチル (6.99 g) のエタノール (100 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水、2.00 g) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール (100 mL) を加えた後、反応混合物を5時間加熱還流し、溶媒を減圧下、3分の1程度の体積まで留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体をろ取した。ろ取した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (4.56 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 6.45 (1H, s), 6.72–6.80 (1H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 10.31 (1H, s).

[1042] C) 7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル

7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (1.00 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (40 mL) とピリジン (15 mL) の混合物にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.48 g) を室温に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、水を加えた。析出した固体をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (1.63 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 329.1.

[1043] D) 2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (10 g) を2 Mアモンニア/メタノール溶液 (96 mL) に溶解させ、チタン(IV)テトライソプロポキシド (15.5 mL) を氷冷下に加えた。反応混合物を同温で15分間攪拌後、トリメチルシランカルボニトリル (9.61 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（9.4 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (2H, brs), 4.93 (1H, s), 7.29–7.53 (3H, m).

[1044] E) (シアノ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル (9.4 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (10.3 mL) とトリエチルアミン (7.27 mL) を室温下で加えた。反応混合物を40℃で20時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (8.47 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.1.

[1045] F) (2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(シアノ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (9.4 g)、炭酸カリウム (3.89 g) およびジメチルスルホキシド (200 mL) の混合物に35%過酸化水素水 (4.66 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (3.84 g) を得た。

MS (API+), found: 253.0.

[1046] G) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

(2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキソ

エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.84 g) のメタノール (100 mL) 溶液に 8 M水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 mL) を室温下で加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、メタノールを減圧下留去した。残渣を1 M塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (3.85 g) と炭酸カリウム (1.81 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合物にヨウ化メチル (0.750 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.90 g) を得た。

MS (API+), found: 268.0.

[1047] H) (1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (1.90 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に3 M臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (5.17 mL) を0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、1 M塩酸を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.53 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (3H, s), 1.29–1.50 (13H, m), 4.38–4.52 (1H, m), 5.47–5.60 (1H, m), 7.07–7.30 (3H, m).

[1048] I) 1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩

(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバミン酸tert-ブチル (3.01 g) に4 M塩化水素/酢酸エチ

ル溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (2.22 g) を得た。

MS (API+), found: 268.1.

[1049] J) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニル (328 mg) および1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩 (334 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.335 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製後、ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (357 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 457.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.62 (1H, s), 2.32 (3H, s), 4.54-4.74 (2H, m), 4.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.86-7.95 (1H, m), 8.78 (1H, s), 10.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1050] 実施例273

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (349 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK IA,

50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 90/10、その後70/30に変更）にて分取し、アセトン/ヘプタンで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物（140 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 457.1.

[1051] 実施例274

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体（349 mg）をHPLC（カラム：CHIRALPAK IA、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：ヘキサン/エタノール = 90/10、その後70/30に変更）にて分取し、アセトン/ヘプタンで再結晶して保持時間の大きい方の標題化合物（107 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 457.1.

[1052] 実施例275

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[1053] A) (5-ブロモピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル

5-ブロモピリジン-3-アミン（35.4 g）とピリジン（19.8 mL）のテトラヒドロフラン（600 mL）混合物にクロロギ酸エチル（23.4 mL）を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル（400 mL）を加え、室温で20分間攪拌した後、得られた固体をろ取して標題化合物（29.0 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 245.1.

[1054] B) (5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル

(5-ブロモピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル(19.0 g)の濃硫酸(37.2 mL)溶液に発煙硝酸(26.1 mL)を0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で72時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと氷に注いだ後、28%アンモニア水でpHを9に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加え、15分間攪拌した後、生じた固体をろ取り、ヘキサンで洗浄して標題化合物(13.9 g)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 290.1.

[1055] C) 5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン

(5-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-イル)カルバミン酸エチル(31.1 g)のメタノール(900 mL)溶液に28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(83.0 g)を室温に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、65°Cで4時間攪拌した後、溶媒を減圧下、150 mL程度まで留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で20分間攪拌した後、溶媒を減圧下、100 mL程度まで留去した。生じた固体をろ取り、水で洗浄して標題化合物(16.6 g)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 170.2.

[1056] D) 2-クロロ-N-(5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-イル)アセトアミド

5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン(24.7 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(740 mL)溶液に塩化クロロアセチル(23.2 mL)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液を0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄して標題化合物(34.1 g)を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 246.0.

[1057] E) N-(2-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロアセトアミド

2-クロロ-N-(5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-イル)アセトアミド (34.1 g)、塩化アンモニウム (44.6 g)、鉄 (27.1 g)、エタノール (823 mL) および水 (206 mL) の混合物を75℃で40分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフラン (500 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を加えた後、反応混合物を15分間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した後、ろ液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加え、得られた固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (26.3 g) を得た。

MS (API+) : $[M+H]^+$ 216.1.

[1058] F) (3-((クロロアセチル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)カルバミン酸ベンジル

N-(2-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロアセトアミド (2.74 g)、ピリジン (5.14 mL) およびテトラヒドロフラン (85 mL) の混合物にクロロギ酸ベンジル (2.72 mL) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水の混合液で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (3.79 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.30-7.43 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.46 (1H, s), 9.64 (1H, s).

[1059] G) 7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸ベンジル

(3-((クロロアセチル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)カルバミン酸ベンジル (200 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (11 mL) 溶液に炭酸セシウム (279 mg) を50℃で加え、反応混合物を50℃で30分間攪拌した。反応混合

物を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（115 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.27–7.43 (5H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.72 (1H, s).

[1060] H) 7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸ベンジル (0.722 g) のテトラヒドロフラン (46.1 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水, 0.049 g) を加え、反応混合物を水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物にメタノールを50℃で加え、析出した固体を溶解した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (0.380 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180.2.

[1061] I) 2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (10 g) を2 M アンモニア/メタノール溶液 (96 mL) に溶解させ、チタン(IV)テトライソプロポキシド (15.5 mL) を氷冷下で加えた。反応混合物を同温で15分間攪拌後、トリメチルシランカルボニトリル (9.61 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (9.4 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (2H, brs), 4.93 (1H, s), 7.29–7.53 (3H, m).

[1062] J) (シアノ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバ

ミン酸 tert-ブチル

2-アミノ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトニトリル (9.4 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (10.3 mL) とトリエチルアミン (7.27 mL) を室温下で加えた。反応混合物を40℃で20時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (8.47 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 335.1.

[1063] K) (2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(シアノ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (9.4 g)、炭酸カリウム (3.89 g) およびジメチルスルホキシド (200 mL) の混合物に35%過酸化水素水 (4.66 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.84 g) を得た。

MS (API+), found: 253.0.

[1064] L) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル

(2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.84 g) のメタノール (100 mL) 溶液に8 M水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 mL) を室温下で加えた。反応混合物を終夜加熱還流した後、メタノールを減圧下留去した。残渣を1 M塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣 (3.85 g) と炭酸カリウム (1.81 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合物にヨウ化メチル (0.750 m

L) を室温下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（1.90 g）を得た。

MS (API+), found: 268.0.

[1065] M) (1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸メチル (1.90 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に3 M臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (5.17 mL) を0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、1 M塩酸を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (1.53 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (3H, s), 1.29-1.50 (13H, m), 4.38-4.52 (1H, m), 5.47-5.60 (1H, m), 7.07-7.30 (3H, m).

[1066] N) 1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩

(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバミン酸tert-ブチル (3.01 g) に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (2.22 g) を得た。

MS (API+), found: 268.1.

[1067] O) N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン

-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン (233 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (315 mg)

およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.341 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に1-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール 塩酸塩 (395 mg) およびトリエチルアミン (0.544 mL) を室温下で加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (492 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺473.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.61 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.52-4.74 (2H, m), 4.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.14-7.31 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.44-8.60 (1H, m), 10.49 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[1068] 実施例276

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (369 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取し、アセトン/ヘプタンで再結晶して保持時間の小さい方の標題化合物 (148 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 473.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.64 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.53–4.72 (2H, m), 4.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.13–7.31 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.90 (1H, brs), 10.50 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[1069] 実施例277

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドのラセミ体 (369 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/エタノール = 850/150) にて分取し、アセトン/ヘプタンで再結晶して保持時間の大きい方の標題化合物 (144 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺473.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.52–4.74 (2H, m), 4.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.11–7.31 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.78 (1H, brs), 10.50 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[1070] 実施例278

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例19の工程Dと同様の方法により、7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 473.1.

[1071] 実施例279

N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

実施例19の工程Dと同様の方法により、6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボン酸 4-ニトロフェニルおよび1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエタンアミン 塩酸塩から標題化合物を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 473.1.

[1072] 実施例280

N-(2-シアノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

[1073] A) 3-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸

3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (2.08 g) のエタノール溶液 (40 mL) にマロン酸 (1.35 g) および酢酸アンモニウム (1.16 g) を室温に加え、80℃で20時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた固体をエタノールで洗浄して標題化合物 (1.48 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 268.1.

[1074] B) (3-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

3-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸 (1.48 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に二炭酸ジtert-ブチル (1.54 mL) および2 M水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール アンモニウム塩 (1.

01 g) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.27 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (35 mL) 混合物を室温で24時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで結晶化して標題化合物 (1.38 g) を得た。

MS (API+): [M-H]-365.0.

[1075] C) (2-シアノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(3-アミノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g) のトルエン/テトラヒドロフラン (1:1, 75 mL) 溶液に塩化チオニル (0.498 mL) を室温に加えた。反応混合物を60℃で20時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (380 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 349.1.

[1076] D) 3-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンニトリル 塩酸塩

(2-シアノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (431 mg) および4 M塩化水素/酢酸エチル (5 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (328 mg) を得た。

MS (API+), found: 249.0.

[1077] E) N-(2-シアノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド

7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボ

ン酸 4-ニトロフェニル (275 mg) および3-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパンニトリル 塩酸塩 (296 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) にトリエチルアミン (0.334 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、60℃でさらに24時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (349 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 454.1.

[1078] 上記の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。表中のMassは実測値を示す。

[1079]

[表1-1]

実施例番号	IUPAC名	構造	Mass (M+1)	Mass (M-1)
1	N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド			339.0
2	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		395.2	
3	N-(1-(4-メトキシフェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		355.1	
4	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.2	
5	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		409.1	
6	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		409.1	
7	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		411.1	
8	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		395.1	
9	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		395.1	
10	8-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	
11	6-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	
12	N-(2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	

[1080] [表1-2]

13	N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		397.1	
14	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.0	
15	N-(シクロプロピル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		407.0	
16	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.0	
17	1-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド			
	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.69 (2H, s), 4.91 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 5.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 8.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 10.31 (1H, d, J = 7.5 Hz).			
18	N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		377.1	
19	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		463.2	
20	2-オキソ-7-フェニル-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		471.3	
21	6-ブromo-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド		471.9	
22	3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド		394.0	
23	6-メチル-3-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-カルボキサミド		410.2	

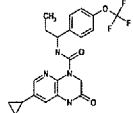
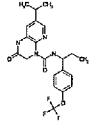
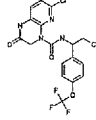
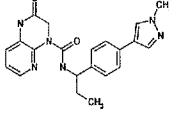
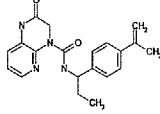
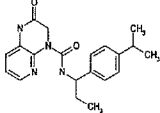
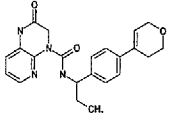
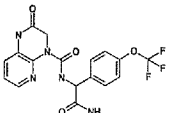
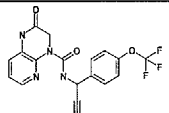
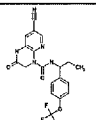
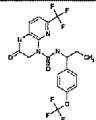
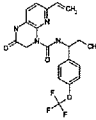
[1081]

[表1-3]

24	N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		411.2	
25	N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		411.1	
26	7-ヨード-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		521.1	
27	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		421.1	
28	N-(1-(ビフェニル-4-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		387.2	
29	7-エチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		423.1	
30	N-(1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		343.2	
31	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		413.1	
32	N-(1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.1	
33	N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		327.1	
34	N-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		413.2	

[1082]

[表1-4]

35	7-シクロプロピル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		435.1	
36	7-イソプロピル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		437.2	
37	6-クロロ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		429.1	
38	N-(1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		391.2	
39	2-オキソ-N-(1-(4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		351.2	
40	N-(1-(4-イソプロピルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		353.2	
41	N-(1-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		393.2	
42	N-(2-アミノ-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		410.1	
43	N-(シアノ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		392.1	
44	7-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		418.0	
45	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		463.1	
46	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-ビニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		421.2	

[表1-5]

47	6-ベンジル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		485.2	
48	2-オキソ-N-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		395.2	
49	N-(1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		342.1	
50	N-(1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		343.2	
51	6-エチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		423.1	
52	6-メトキシ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.1	
53	N-(1-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		381.2	
54	2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		379.2	
55	2-オキソ-N-(ピリジン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		444.2	
56	N-((3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		462.1	
57	N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		447.2	

[1084]

[表1-6]

58	N-(2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		424.1	
59	N-(2-(メチルスルファニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		427.1	
60	N-(2-(メチルスルホニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		459.2	
61	N-(1-(5-メトキシピリジン-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		342.1	
62	6-シアノ-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド			418.2
63	7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
64	7-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
65	7-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
66	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		459.1	
67	N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		459.1	
68	N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		459.1	
69	7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.1	

[1085]

[表1-7]

70	7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		425.1	
71	7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		425.1	
72	7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		465.2	
73	7-シクロプロピル-N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		465.1	
74	7-シクロプロピル-N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		465.1	
75	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		483.2	
76	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		483.2	
77	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		483.2	
78	2-オキソ-N-(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	
79	N-(2-(メチルスルフィニル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		443.1	
80	2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ミダゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		383.1	
81	2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		384.1	

[表1-8]

82	N-(1-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		367.2	
83	N-(1-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		345.1	
84	2-オキソ-N-(1-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		395.1	
85	N-(1-(4-メチルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		325.2	
86	2-オキソ-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		383.1	
87	N-(1-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	
88	N-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		438.1	
89	N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		424.1	
90	N-(2-イソプロポキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.2	
91	N-(2-(シクロペンチルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		465.2	
92	N-(3-アミノ-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		424.1	
93	N-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		452.2	

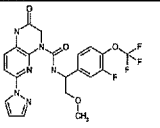
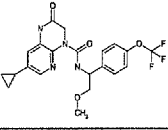
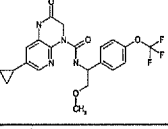
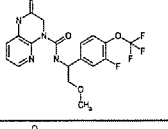
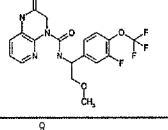
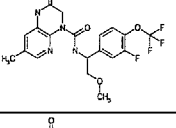
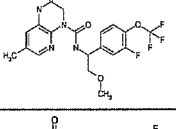
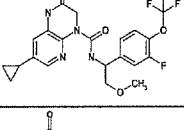
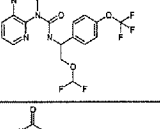
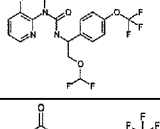
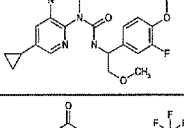
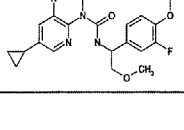
[表1-9]

94	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
95	3-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	
96	N-(1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		361.2	
97	N-(2-シアノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		406.2	
98	2-オキソ-N-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		395.2	
99	N-(1-(4-(シクロプロピルフェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		351.2	
100	N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
101	2-オキソ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		450.2	
102	2-オキソ-N-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		464.2	
103	3-(((2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-イル)カルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル アセタート		453.2	
104	N-(3-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		410.8	
105	N-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド			364.2

[表1-10]

106	N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
107	N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.1	
108	N-(2-(ジフルオロメトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		447.1	
109	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		395.1	
110	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.2	
111	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		429.1	
112	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		443.1	
113	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		495.2	
114	7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
115	7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		435.2	
116	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.2	
117	N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		495.2	

[表1-11]

118	N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		495.1	
119	7-シクロプロピル-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
120	7-シクロプロピル-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
121	N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		429.1	
122	N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		429.1	
123	N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		443.1	
124	N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		443.1	
125	7-シクロプロピル-N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
126	N-(2-(ジフルオロメチキシル)-1-(4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		447.1	
127	N-(2-(ジフルオロメチキシル)-1-(4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		447.1	
128	7-シクロプロピル-N-((1R)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
129	7-シクロプロピル-N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチキシル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	

[表1-12]

130	N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.2	
131	N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.2	
132	N-(1-(4-ブロモフェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		419.1	
133	N-(2-(2-メトキシエトキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
134	N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		407.2	
135	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.2	
136	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.2	
137	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.2	
138	7-イソプロポキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.1	
139	7-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.2	
140	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロピリジン-8(5H)-カルボキサミド		412.2	
141	7-エトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.2	

[表1-13]

142	7-メチル-N-(オキセタン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		437.1	
143	N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
144	N-(2-メトキシ-1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		408.2	
145	N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
146	N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.2	
147	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		390.2	
148	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		394.3	
149	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
150	7-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		466.2	
151	N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		365.2	
152	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		407.1	
153	7-フルオロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		429.1	

[表1-14]

154	N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		406.2	
155	7-クロロ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		445.1	
156	N-(2-メトキシ-1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		410.3	
157	N-(2-メトキシ-1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		392.2	
158	N-(2-メトキシ-1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		396.2	
159	N-(1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		391.1	
160	7-メチル-2-オキソ-N-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		461.2	
161	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		390.2	
162	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-チエニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		397.0	
163	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		390.2	
164	7-メチル-2-オキソ-N-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		462.2	
165	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		365.2	

[表1-15]

166	7-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
167	7-(ジフルオロメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		461.1	
168	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		465.2	
169	N-(2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		495.1	
170	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
171	N-(2-(ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ペンチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.2	
172	N-(3-((tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ)-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		691.4	
173	N-(2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		526.2	
174	N-(2-シクロプロピル-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		435.1	
175	N-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		437.2	
176	7-メチル-2-オキソ-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		479.2	
177	2-オキソ-N-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		409.1	

[表1-16]

178	8-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
179	N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		411.1	
180	2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		435.1	
181	7-メチル-2-オキソ-N-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		488.2	
182	N-(2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		411.1	
183	N-(1-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		461.1	
184	N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.2	
185	N-(2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		427.1	
186	2-オキソ-N-(1-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		378.2	
187	N-(2-フルオロ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
188	N-(1-(3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		428.2	
189	N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		424.2	

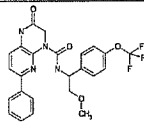
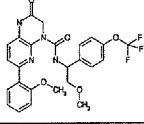
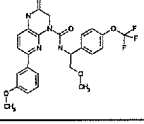
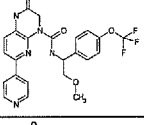
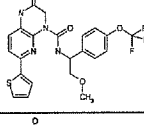
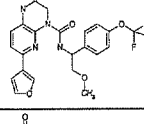
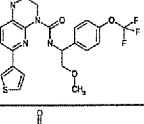
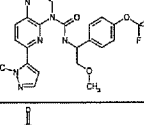
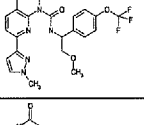
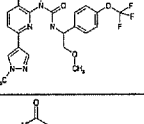
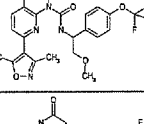
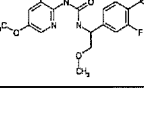
[表1-17]

190	8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
191	8-アセチル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.1	
192	8-(ヒドロキシメチル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		441.2	
193	N-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.2	
194	N-(2-アミノ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		396.1	
195	N-(4-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		553.1	
196	N-(4-(4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		551.1	
197	N-(2-((5-ブromoピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		566.1	
198	N-(2-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		475.2	
199	N-(2-ヒドロキシフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		473.2	
200	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
201	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	

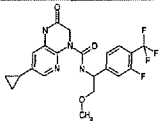
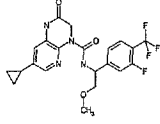
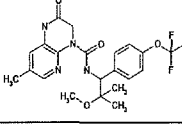
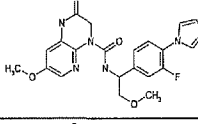
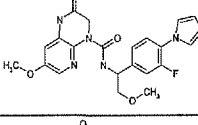
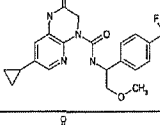
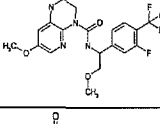
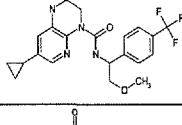
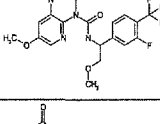
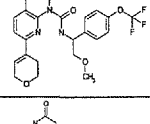
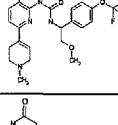
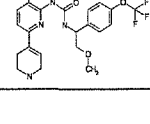
[表1-18]

202	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
203	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
204	7-メトキシ-2-オキソ-N-(1-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		408.2	
205	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.3	
206	7-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.2	
207	N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.2	
208	N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
209	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.1	
210	7-メチル-2-オキソ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		479.1	
211	N-(1-(3-フルオロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		440.2	
212	6-(4-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		517.1	
213	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		488.1	

[表1-19]

214	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		487.1	
215	6-(2-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		517.1	
216	6-(3-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		517.2	
217	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		488.1	
218	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(2-チエニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		493.1	
219	6-(3-フリル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.1	
220	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		493.1	
221	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.1	
222	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.1	
223	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		491.1	
224	6-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		506.1	
225	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		443.1	

[表1-20]

226	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		453.1	
227	7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		453.1	
228	N-(2-メトキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		453.2	
229	N-(1-(3-フルオロ-4-(1Hピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		440.2	
230	N-(1-(3-フルオロ-4-(1Hピロール-1-イル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		440.2	
231	7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		435.1	
232	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		443.1	
233	7-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		435.1	
234	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		443.1	
235	6-(3,6-ジヒドロ-2Hピラン-4-イル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		493.1	
236	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		506.1	
237	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		492.1	

[表1-21]

238	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		425.0	
239	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		488.1	
240	6-(2-フリル)-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		477.1	
241	6-シクロプロピル-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		451.1	
242	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		495.1	
243	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		508.1	
244	N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		494.1	
245	6-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
246	7-メトキシ-N-(2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
247	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.1	
248	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.1	
249	N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.1	

[表1-22]

250	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.1	
251	7-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
252	7-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
253	N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.1	
254	N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.1	
255	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		394.1	
256	7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		449.2	
257	N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		439.1	
258	N-(3-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.1	
259	6-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
260	6-メトキシ-N-((1R)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		455.1	
261	N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	

[表1-23]

262	N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		469.2	
263	N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.1	
264	N-((1R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.1	
265	7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		449.1	
266	7-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		449.1	
267	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		439.2	
268	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		439.2	
269	N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		439.2	
270	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		394.1	
271	7-メチル-2-オキソ-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		394.1	
272	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		457.1	
273	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		457.1	

[表1-24]

274	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		457.1	
275	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		473.1	
276	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		473.1	
277	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドの光学活性体		473.1	
278	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		473.1	
279	N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-6-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		473.1	
280	N-(2-シアノ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミド		454.1	

[1103] 試験例 1

PDE酵素阻害アッセイ

ヒトPDE2A3全長遺伝子をSf9に形質導入し、ヒスタグアフィニティカラムとゲル濾過によってヒトPDE2A3酵素を精製した。酵素は-70℃で保存した上で使用した。SPA (Scintillation Proximity Assay) (GE Healthcare) を用いてPDE活性を測定した。化合物の阻害活性を測定する為、10 μ Lの段階希釈した化合物と20 μ LのPDE酵素を室温で30分間、アッセイバッファー (50 mM HEPE S-NaOH、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EGTA、0.1%BSA (pH 7.4)) 中で反応させた。反応液中のDMSOの終濃度は1%であった。化合物評価は96ウェルハーフエリアプレート (Corning) または384ウェルOptiPlate (PerkinElmer) を用い、duplicateで行った。基質 [³H] cGMP (終濃度77 nM、PerkinElmer) を10 μ L添加し、総計40 μ Lとすることで反応を開始させた。60分の室温での反応の後、

反応停止の為に硫酸亜鉛を含んだイットリウムSPAビーズ (20 mg/mL) を20 μ L添加した。更に1時間の静置後、シンチレーションカウンター(PerkinElmer) を用いた測定を行い、阻害率を計算した。阻害率は、酵素とDMSOが存在するコントロールの値を0%、酵素が無いコントロールの値を100%とした。これらの結果を表2に示す。

[1104]

[表2]

実施例番号	阻害率 (%) (1 μ M)
5	95
9	96
14	99
15	94
25	99
31	96
35	95
52	93
54	95
60	97
64	99
66	101
67	101
70	98
73	99
76	100
93	96
107	99
117	99
120	99
121	99
123	98
129	99
130	99
134	97
136	99
143	98
146	98
152	97
160	99
162	97
167	99
200	100
207	98
222	99
226	100
229	99
231	100
232	100
251	100
253	100
257	99
259	99
261	100
263	100
266	100
268	99
273	98
276	101

[1105] 試験例 2

文脈的恐怖条件付け試験におけるMK-801 ((5S, 10R)-5-メチル-10, 11-ジヒドロ-5H-5, 10-エピミノジベンゾ[a, d][7]アンヌレン) 誘発障害に対する改善効果

[1106] 実験動物

雄性C57BL/6マウスは日本クレア社より購入した。動物実験施設に搬入後少なくとも1週間の馴化期間をおいて実験に使用した。動物実験施設は、12時間明暗サイクルになっており、湿度、温度が制御された自由飲水、自由摂食のできる環境で飼育した。実験動物の取り扱いや本研究の実験手順は、武田薬品工業株式会社実験動物倫理委員会によって承認された。

[1107] 使用薬物

試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、経口投与を行った。MK-801 (マレイン酸塩)(Sigma-Aldrich, St Louis, MO) は生理食塩水に溶解し、皮下投与を行った。すべての薬物は、10 mL/kgの投与量でマウスに投与した。

[1108] 文脈的恐怖条件付け試験におけるMK-801誘発障害に対する改善効果

文脈的恐怖条件付け試験は海馬や扁桃体に依存した記憶学習試験系として汎用されている。試験化合物のMK-801誘発障害に対する改善作用を、文脈的恐怖条件付け試験で検討した。Control群には0.5%メチルセルロースと生理食塩水を試験のそれぞれ60分前、30分前に投与した。Vehicle群には0.5%メチルセルロースとMK-801 (マレイン酸塩) を試験のそれぞれ60分前、30分前に投与した。試験化合物とMK-801 (マレイン酸塩) は試験のそれぞれ60分前、30分前に投与した。実験には、電気ショック用のグリッドを床に備えたチャンバー、ならびにフリージング測定装置を使用した (小原医科産業)。チャンバーは外部からの騒音を遮断するため、防音ボックスの中に入れて試験を行った。実験1日目のトレーニングセッションでは、マウスをチャンバーに入れて3分間馴化した後、1分間の間隔をあけて2回の電気フットショックを与えた。実験2日目のテストセッションでは、マウスを同じチャンバーに7分間入れ、

その間のフリージングを測定した。フリージングは小原医科産業製の自動解析ソフトを用いて、測定時間中のフリージングの割合をパーセントで算出した。すべてのデータは平均値＋標準誤差で表示した ($n = 10-11$)。2群間の比較はStudent's t-testにて検定した ($*p \leq 0.05$ 、control群との比較。 $^{\#}p \leq 0.05$ 、MK-801単独処置群との比較。)。

図1中の化合物は以下の実施例に対応する。

化合物A: 実施例67-II

化合物B: 実施例73

化合物C: 実施例76

化合物D: 実施例263

化合物E: 実施例273

化合物F: 実施例64

マウスへ各試験化合物 (A-F) を試験60分前に経口投与することで、MK-801誘発障害に対して改善効果を示した。

[1109] 製剤例1

(1) 実施例1の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

実施例1の化合物 (10.0 g) 及びステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を可溶性デンプンの水溶液 (70 mL) (可溶性デンプンとして7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 (70.0 g) 及びコーンスターチ (50.0 g) と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン、及びステアリン酸マグネシウムはいずれも日本薬局方第14改正適合品)。混合物を圧縮して錠剤を得る。

産業上の利用可能性

[1110] 本発明によれば、PDE2A選択的阻害作用を有し、統合失調症、アルツ

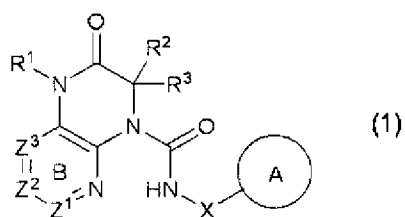
ハイマー病などの予防・治療薬として有用な化合物を提供できる。

[1111] 本出願は、日本で出願された特願２０１２－１００３７４および特願２０１２－２８３４７０を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、または、R²およびR³は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していてもよく、Xは、結合手または置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を示し、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z¹は、C R^{Z1} (R^{Z1}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

Z²は、C R^{Z2} (R^{Z2}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

Z^3 は、 CR^{Z^3} (R^{Z^3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、 B は、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。但し、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-チアゾリル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-2-オキサゾリル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-4-ピリジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-4-ピリミジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-5-ピリミジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-3-ピリダジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-(4, 5-ジメチル-2-チアゾリル)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-[5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-メチル-チアゾリル]-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

N-(4, 6-ジメチル-2-ピリジニル)-2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]ピラジン-4(1H)カルボキサミド、

2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-ピラジニル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド[2, 3-b]

] ピラジン-4 (1 H) カルボキサミド、
 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-2-ピリミジニル
 -6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピリド [2, 3-
 b] ピラジン-4 (1 H) カルボキサミド、
 N-[2-(1-アゼチジニル)-4-ピリジニル]-2, 3-ジヒ
 ドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)
 フェニル]-ピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1 H) カルボキサ
 ミド、
 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-N-[6-(4-モルホリニルメチ
 ル)-2-ピリジニル]-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]-ピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1 H) カル
 ボキサミド、および
 N-[6-(1-アゼチジニル)-2-ピリジニル]-2, 3-ジヒ
 ドロ-1-メチル-2-オキソ-6-[3-(トリフルオロメチル)
 フェニル]-ピリド [2, 3-b] ピラジン-4 (1 H) カルボキサ
 ミド
 を除く。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R^{Z1} が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはシアノ基であり、
 Z^3 が、 CR^{Z3} (R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基である) である、
 請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項3] R^1 が水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項4] R^2 および R^3 がともに水素原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項5] Z^1 、 Z^2 および Z^3 がそれぞれ CR^{Z1} 、 CR^{Z2} および CR^{Z3} である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項6] R^{Z1} および R^{Z3} がともに水素原子である、請求項5記載の化合物またはその塩。
- [請求項7] R^{Z2} が、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である、請求項5記載の化合物またはその塩。
- [請求項8] X が置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項9] A が置換されていてもよいフェニル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項10] R^1 が、水素原子であり、
 R^2 および R^3 が、ともに水素原子であり、
 X が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基であり、
 A が、置換されていてもよいフェニル基であり、
 Z^1 が、 CH であり、
 Z^2 が、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基である。) で表される基であり、
 Z^3 が、 CH である、
請求項1記載の化合物またはその塩。
- [請求項11] 7-メトキシ-N-((1S)-2-メトキシ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項12] N-((1S)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシエチル)-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項13] 7-シクロプロピル-N-((1S)-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項14] 7-シクロプロピル-N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

[請求項15] N-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4(1H)-カルボキサミドまたはその塩。

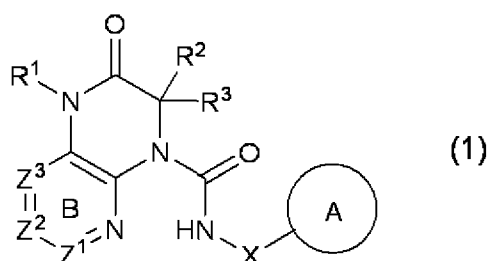
[請求項16] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項17] ホスホジエステラーゼ2A阻害薬である、請求項16記載の医薬。

[請求項18] 統合失調症の予防または治療薬である、請求項16記載の医薬。

[請求項19] 式(1)：

[化2]



[式中、

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、 X は、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、

A は、置換されていてもよい環状基を示し、

Z^1 は、 CR^{Z1} (R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

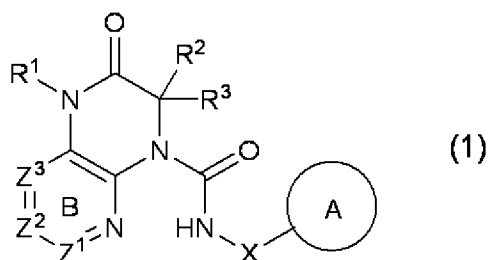
Z^2 は、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Z^3 は、 CR^{Z3} (R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、
 B は、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。
]

で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、ホスホジエステラーゼ2Aの阻害方法。

[請求項20] 式(1) :

[化3]



[式中、

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

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、 X は、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、

A は、置換されていてもよい環状基を示し、

Z^1 は、 CR^{Z1} (R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

Z^2 は、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

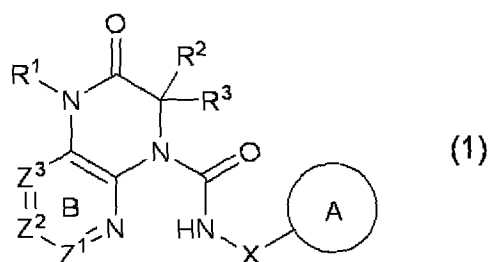
Z^3 は、 CR^{Z3} (R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、

もよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基、または窒素原子を示し、Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、統合失調症の予防又は治療方法。

[請求項21] 統合失調症の予防又は治療薬の製造のための、式(1)：

[化4]



[式中、

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

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接する炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、Xは、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基を示し、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z^1 は、 CR^{Z1} (R^{Z1} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基また

は置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

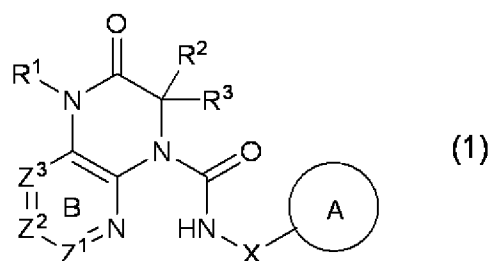
Z^2 は、 CR^{Z2} (R^{Z2} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、

Z^3 は、 CR^{Z3} (R^{Z3} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。) で表される基、または窒素原子を示し、
Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。
]

で表される化合物またはその塩の使用。

[請求項22] 統合失調症の予防又は治療に使用するための、式(1)：

[化5]



[式中、

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

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示すか、または、 R^2 および R^3 は隣接す

る炭素原子とともに置換されていてもよい環を形成していても良く、
Xは、結合手または置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を示し

、

Aは、置換されていてもよい環状基を示し、

Z¹は、CR^{Z¹}（R^{Z¹}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Z²は、CR^{Z²}（R^{Z²}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Z³は、CR^{Z³}（R^{Z³}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基、または窒素原子を示し、

Bは、窒素原子を1ないし2個含有する含窒素芳香族複素環を示す。

]

で表される化合物またはその塩。