

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-532791

(P2010-532791A)

(43) 公表日 平成22年10月14日 (2010. 10. 14)

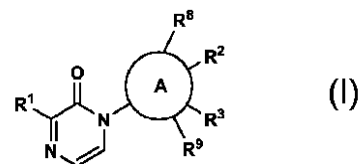
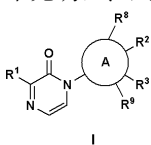
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 241/18 (2006.01)	C O 7 D 241/18	4 C O 6 3
C07F 9/09 (2006.01)	C O 7 F 9/09 C S P K	4 C O 8 6
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 H O 5 0
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 147 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2010-516181 (P2010-516181)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成20年7月7日 (2008. 7. 7)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成22年2月23日 (2010. 2. 23)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/069361		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02009/009501		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成21年1月15日 (2009. 1. 15)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 5
(31) 優先権主張番号	60/948, 213		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成19年7月6日 (2007. 7. 6)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	12/141, 228		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成20年6月18日 (2008. 6. 18)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非塩基性メラニン凝集ホルモン受容体-1アンタゴニストおよび方法

(57) 【要約】

本発明は、式I:



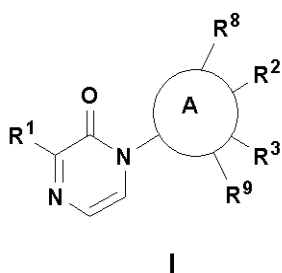
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、および R^9 は本明細書に定義される) の化合物、ならびにその全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグ、医薬的に許容される形態を提供する。さらに、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物および、適宜少なくとも1つのさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。最後に、本発明は、治療上有効な用量の式Iの化合物の投与による、MCHR-1調節疾患または障害、例えば、肥満症、糖尿病、うつ病または不安症に苦しむ患者の治療方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



10

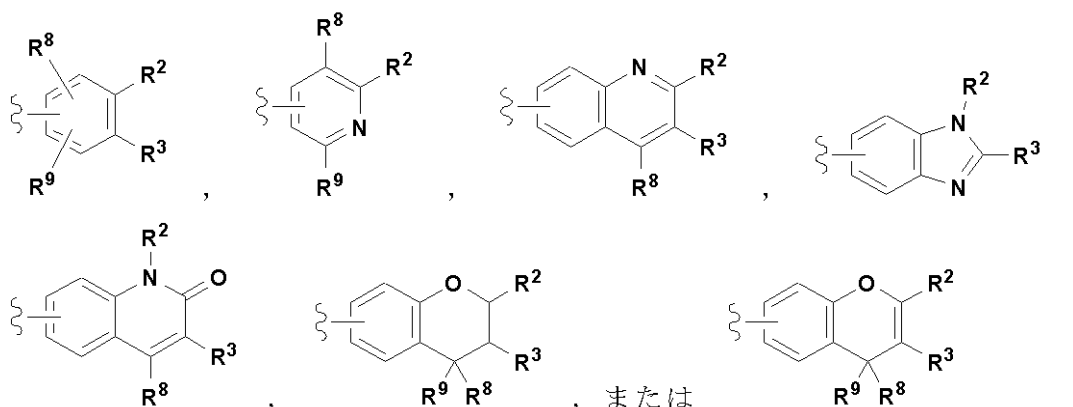
[式中、

【化 2】



は、

【化 3】



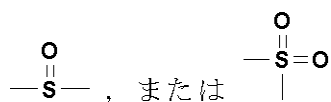
20

であり;

R^1 はZ-Y-X-であり、ここで、

XはO、S、

【化 4】



30

であり;

Yは結合、3-から6-員シクロアルキル、アルキル鎖であり;そして、

40

Zは、適宜置換されたフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、チアゾリル、インダニル、またはイミダゾリニルであり;

R^2 は-E-G-(J)_mであって、mは1から3の整数であり;

EはO、Sまたは結合であり;

Gは低級アルキル、フェニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルコキシ、アルキルシクロアルコキシ、またはシクロアルコキシアルキルであり、そして、

各Jは独立して、水素、ヒドロキシル、CN、-SO₂R⁷、-SR⁷、-SOR⁷、低級アルキル、低級アルコキシ、CF₃、CF₃O-、-COOR⁵、または-CO-NR^{5a}R⁶ (ここで、R^{5a}およびR⁶は各々独立

50

して、H、 C_{1-3} アルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{5a} および R^6 は一緒になって、プロパンジイル、ブタンジイルまたはペンタンジイルであり得て、それらが結合するN原子とともに、適宜置換され得る4-、5-または6-員環状アミンを形成することができる)であり;

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、またはシクロアルキルであり;

R^7 は低級アルキルであり;そして、

R^3 は C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、水素、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、CN、 CF_3O 、または CF_3 であるが;

ただし、

【化5】

10

A

がフェニレン基である場合、EはOまたはSであり;さらにE-Gおよび R^3 は同一の無置換低級アルコキシ基でなく;そして、Gが低級アルキルであってJがHである場合、 R^3 は水素でなく;そして、

R^8 および R^9 は各々独立して、水素、ハロゲン、または低級アルキルである]の化合物、もしくはそのエステル、プロドラッグ、溶媒和物、全ての立体異性体、または医薬的に許容されるそれらの塩。

【請求項2】

XがOまたはSであり;

20

R^1 がZ-Y-X-であり;

ここで、Yは結合または1から3個の原子数のアルキレン鎖であり;

Zはフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、チアゾリル、インダニル、またはイミダゾリニルであり;

R^2 が-E-G-Jであり;

EがOまたはSであり;

Gがアルキレン鎖またはアルキルシクロアルキルであり;

JがH、OH、 SO_2R^7 、低級アルキル、低級アルコキシ、または CF_3 であり;

R^3 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、H、またはハロであり;

30

R^8 がHまたはアルキルであり;そして、

R^9 がHである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 がZ-Y-X-であり;

XがSであり;

Yが結合またはアルキレン鎖であり;

Zがフェニルまたはピリジニルであり;

EがOであり;

Gがアルキレン鎖またはアルキルシクロアルキルであり;

40

JがHまたはOHであり;

R^3 がH、アルコキシ、アルキル、またはハロであり;

R^8 がHまたは CH_3 であり;そして、

R^9 がHである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Zがフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、チアゾリル、インダニル、またはイミダゾリニルであり;そのいずれもが無置換であるか、あるいはアミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3}

50

チオアルキル、 C_{1-3} トリフルオロアルコキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、またはヘテロアリールのうちの1、2または3個で置換されていてよく；そして、

Jが水素、ヒドロキシル、CN、 $-SO_2R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、 CF_3 、 CF_3O- 、 $-COOR^5$ 、または $-CO-NR^{5a}R^6$ であり、ここで、 R^{5a} および R^6 は各々独立して、H、 C_{1-3} アルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{5a} および R^6 は一緒になって、プロパンジイル、ブタンジイルまたはペンタンジイルであり得て、それらが結合するN原子とともに、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、 CF_3 、または CF_3O で適宜置換された4-、5-または6-員環状アミンを形成することができる、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項5】

Zが、

(1) 以下の基で適宜置換されたフェニル：

- a) ハロゲン、
- b) アルキル、
- c) アルコキシ、
- d) ポリハロアルキル、
- e) ポリハロアルコキシ、
- f) アミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、
- g) アルキルチオ、
- h) OH、
- i) エステル、または
- j) アリール、

20

(2) 以下のヘテロアリール：

- a) ピリジニル、
- b) ピラジニル、または
- c) ピリミジニル、

a)、b)またはc)の各々は、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、またはハロゲンで適宜置換されており、

(3) ハロもしくはアルコキシで適宜置換されたベンゾチアゾリル、

30

(4) ハロで適宜置換されたベンゾオキサゾリル、

(5) ベンゾイミダゾリル、

(6) アリールもしくはアルキルで適宜置換されたチアゾリル、

(7) インダニル、

(8) CF_3 で適宜置換されたキノリニル、または

(9) イミダゾリジニル、

であり；

Yが結合またはアルキレンであり；

XがS、O、SO、または SO_2 であり；

Jが、

40

(1) H、

(2) $-CO-NR^{5a}R^6$ 、ここで R^{5a} および R^6 はそれらが結合するNと一緒にあってピロリジニル環を形成し、

(3) OH、

(4) COOH、

(5) COOアルキル、または

(6) SO_2R^7 、

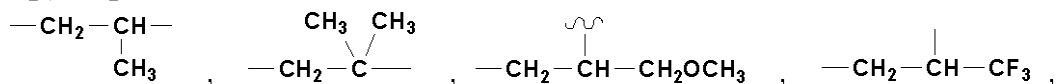
であり；

mが1または2であり；

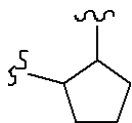
Gが結合であるかまたは、 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ 、

50

【化 6】

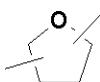


【化 7】



であるシクロアルキル、もしくは、

【化 8】



であるシクロアルコキシであり；

Eが0であり；

R³がH、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキル、ハロ、またはヒドロキシアルコキシであり；

R⁸がH、ハロまたはアルキルであり；そして、

R⁹がHである、

請求項 1 に記載の化合物、またはグリシンプロドラッグエステル、バリンプロドラッグエステル、およびホスフェートプロドラッグエステルからなる群から選択される該化合物の
プロドラッグエステル。

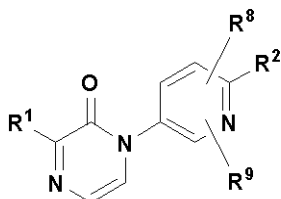
【請求項 6】

R³がC₁-C₆アルコキシまたはC₁-₆アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

構造：

【化 9】



IB

を有する式IBの化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R¹がZ-Y-X-であり、ここで、

XはSであり、

Yは1から3個の炭素数のアルキル鎖または結合であり、

Zはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ
オキサリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、チアゾリル、インダニル、イミダゾリニ
ルまたはフェニルであり、

各々のZが、CF₃、CF₃O、またはハロで適宜置換されており；

R²が-E-G-Jであり、ここで、

Eは0であり、

Gは低級アルキルまたはアルキルシクロアルキルであり、そして、

JはOHであり；

R³がアルコキシ、アルキルまたはハロであり；

R⁸がHまたはアルキルであり；そして、

R⁹がHである、

請求項 7 に記載の化合物。

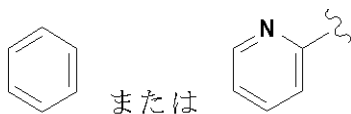
【請求項 9】

XがSであり；

Yが結合または $(CH_2)_2$ であり；

Zが

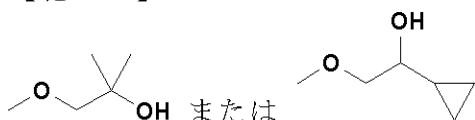
【化 1 0】



であり；

R^2 が、

【化 1 1】



であるE-G-Jであり；

R^3 がH、Cl、 CH_3 、または CH_3O であり；そして、

R^8 および R^9 が各々Hである、

請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

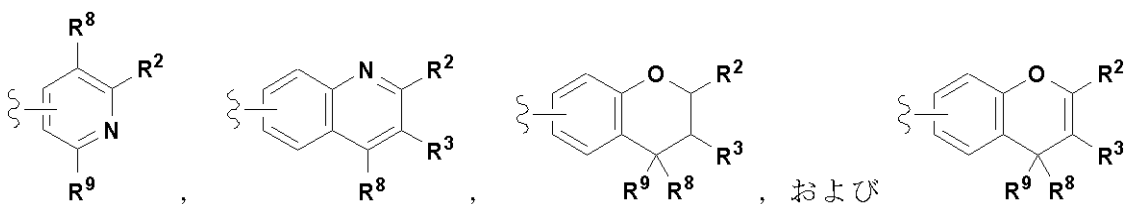
式：

【化 1 2】



が、式：

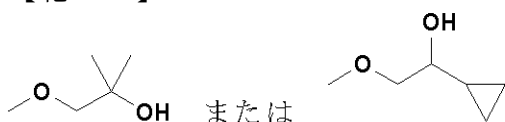
【化 1 3】



からなる群から選択され；

R^2 が、

【化 1 4】

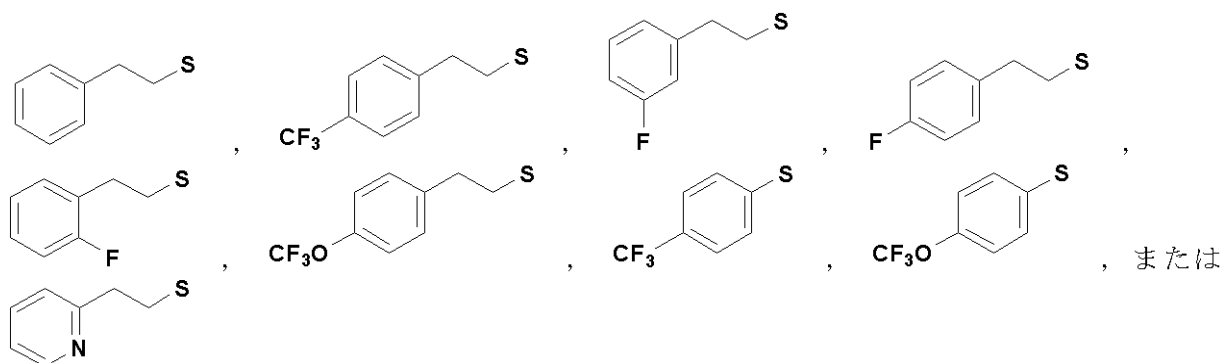


であり；

R^3 がメトキシ、Cl、H、またはメチルであり；そして、

R^1 が式：

【化 15】



10

からなる群から選択される、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

単独でまたは少なくとも 1 つのさらなる治療薬と組み合わせて、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に、治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含有する医薬組成物であって、該さらなる治療薬が、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン受容体-1 アゴニスト、ニコチンアゴニスト、グルタミン酸受容体 (AMPA および NMDA) モジュレーター、向知性薬、アルツハイマー病の治療薬、パーキンソン病の治療薬、抗高脂血症薬、抗肥満薬；抗糖尿病薬、食欲抑制薬；コレステロール/脂質低下薬、HDL 増加薬、認知増強薬、神経変性の治療に用いられる薬剤、呼吸器疾患の治療に用いられる薬剤、腸疾患の治療に用いられる薬剤、抗炎症薬；抗不安薬；抗うつ薬；抗高血圧薬；抗睡眠障害薬；強心配糖体；および抗腫瘍薬からなる群から選択される、該医薬組成物。

20

【請求項 12】

少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物、ならびにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ムスカリン受容体-1 アゴニスト、ニコチンアゴニスト、グルタミン酸受容体 (AMPA および NMDA) モジュレーター、向知性薬、アルツハイマー病の治療薬、パーキンソン病の治療薬、抗高脂血症薬、抗肥満薬；抗糖尿病薬、食欲抑制薬；コレステロール/脂質低下薬、HDL 増加薬、認知増強薬、神経変性の治療に用いられる薬剤、呼吸器疾患の治療に用いられる薬剤、腸疾患の治療に用いられる薬剤、抗炎症薬；抗不安薬；抗うつ薬；抗高血圧薬；抗睡眠障害薬；強心配糖体；および抗腫瘍薬からなる群から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療薬を含む医薬の組み合わせ。

30

【請求項 13】

肥満症の治療薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

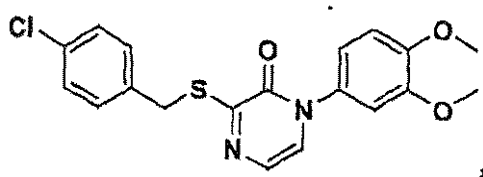
【請求項 14】

糖尿病の治療薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

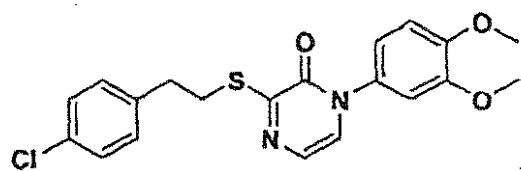
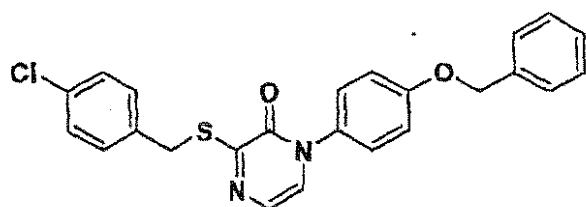
式：

【化 16】

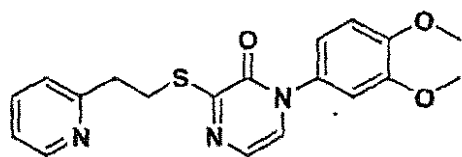
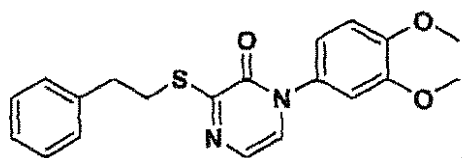


40

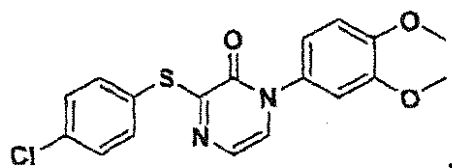
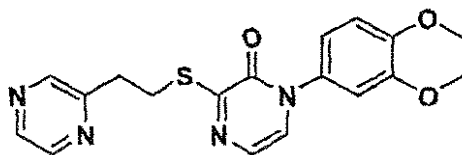
【化 1 7】



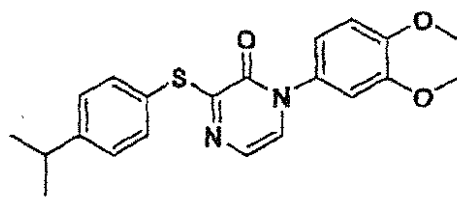
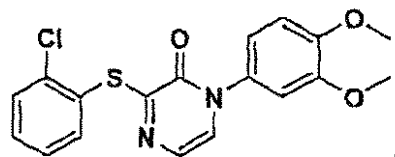
10



20

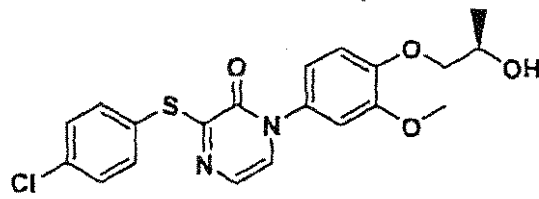
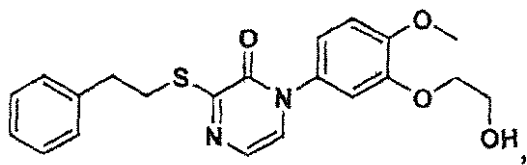
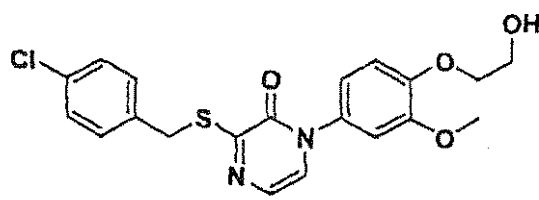
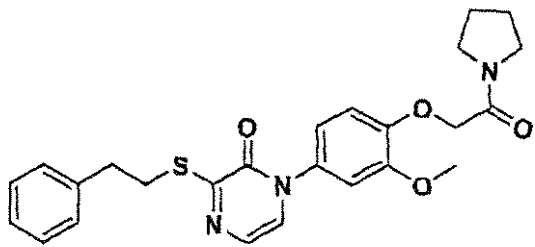
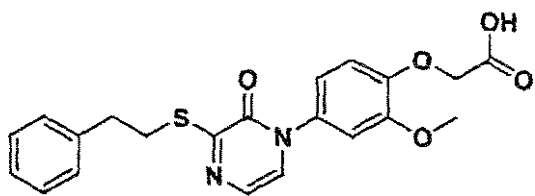
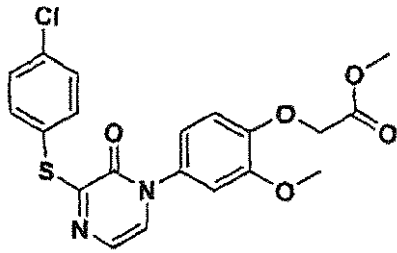
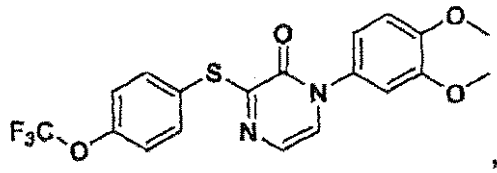


30



40

【化 18】



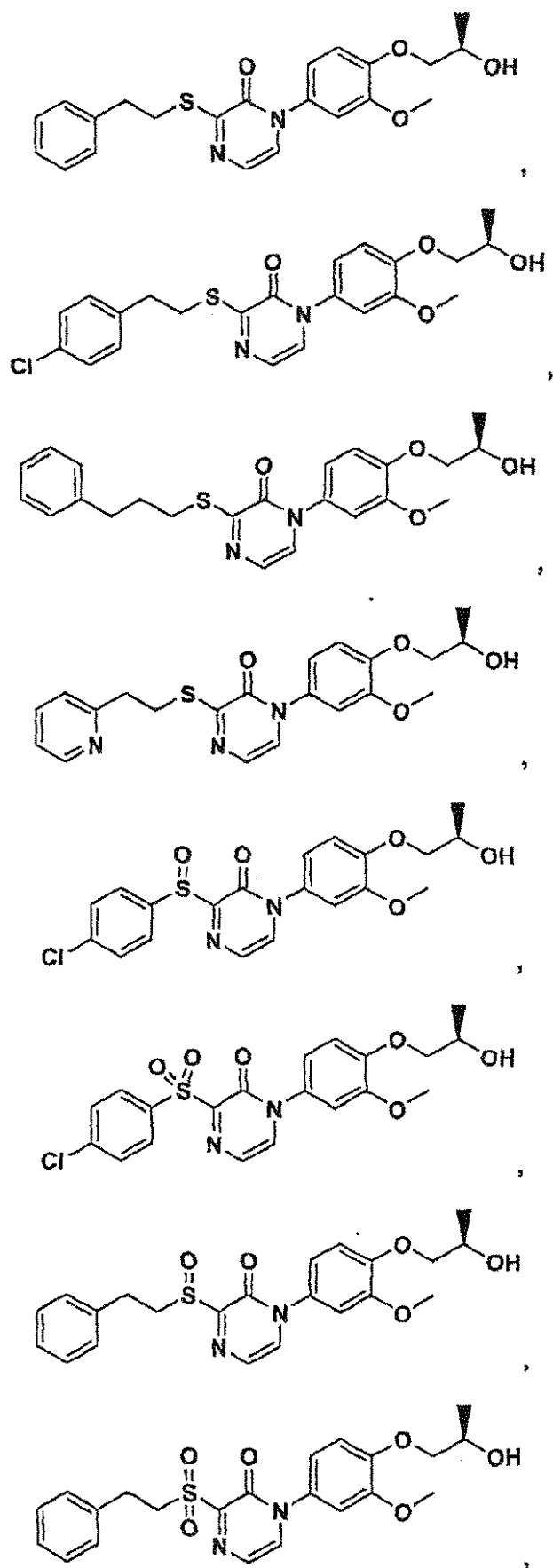
10

20

30

40

【化 19】



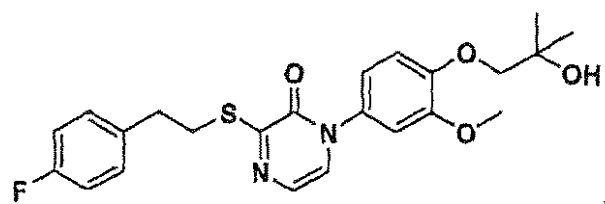
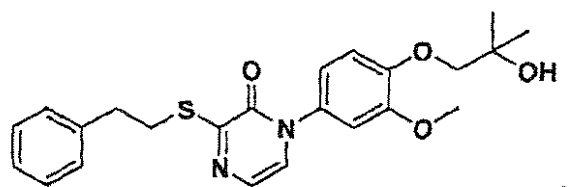
10

20

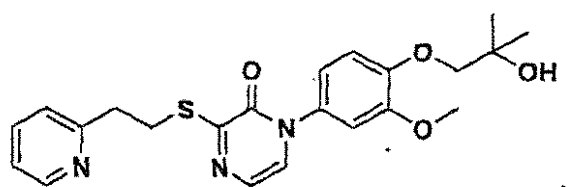
30

40

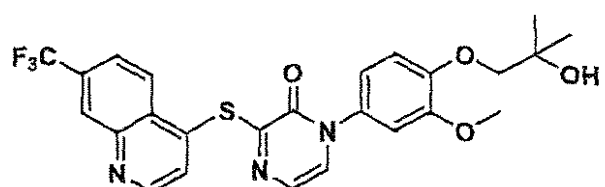
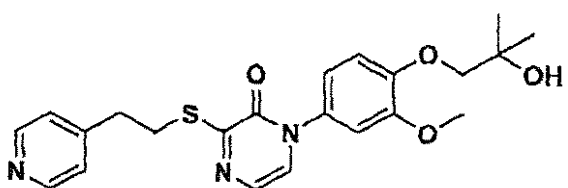
【化 20】



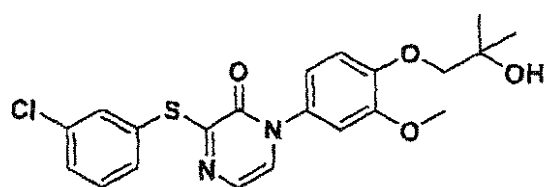
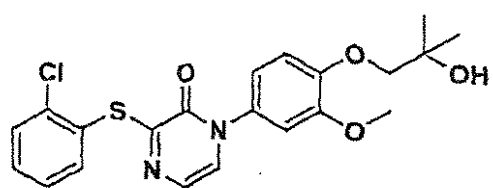
10



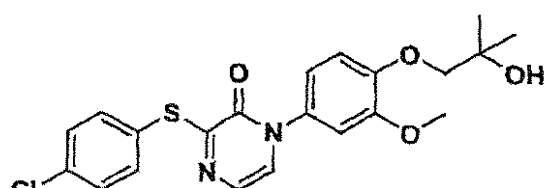
20



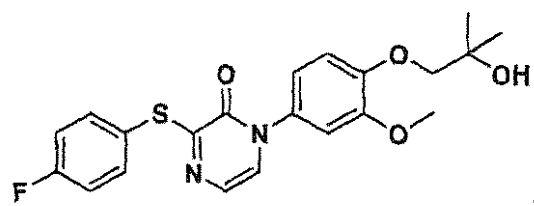
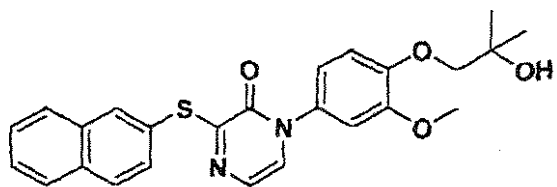
30



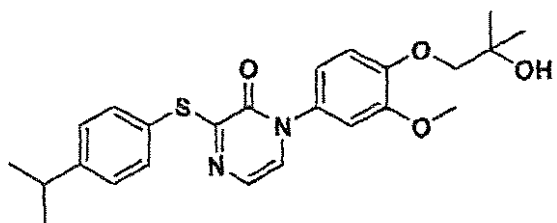
40



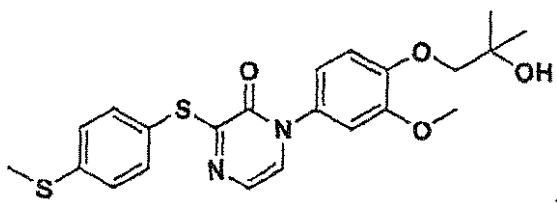
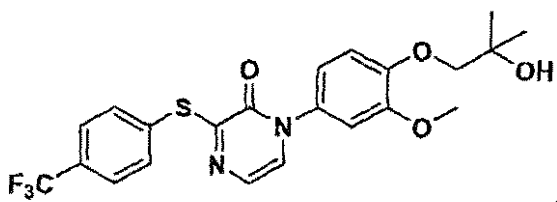
【化 2 1】



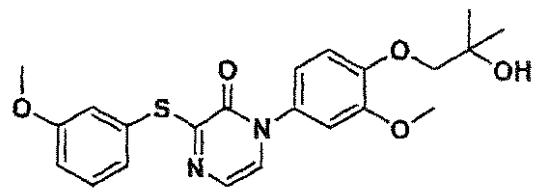
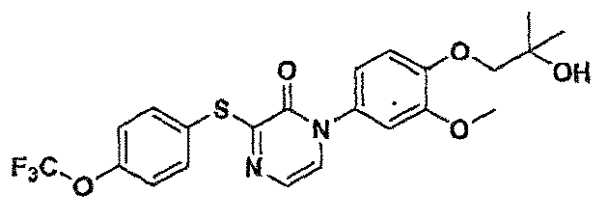
10



20

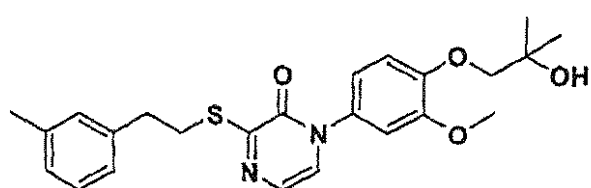
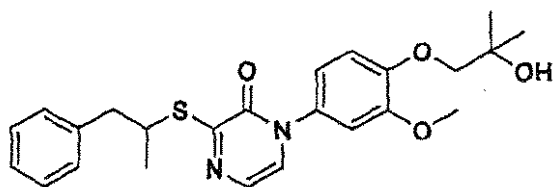
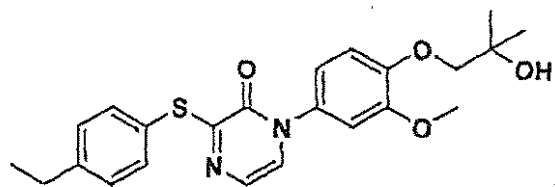
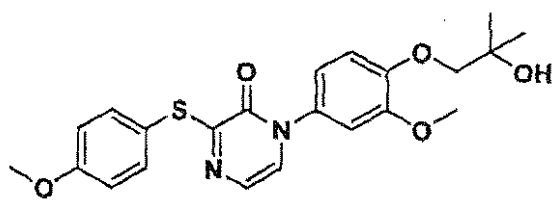
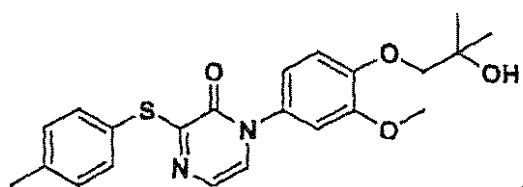
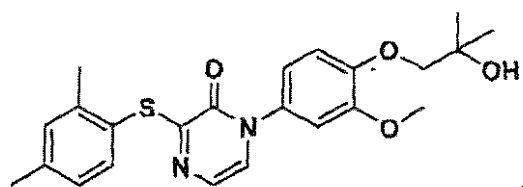
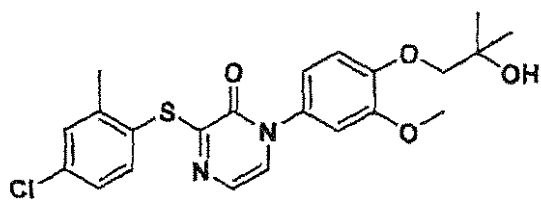
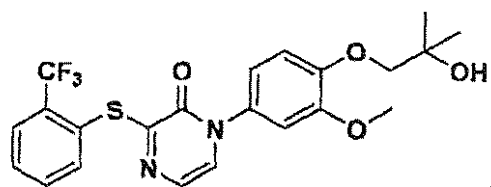


30



40

【化 2 2】



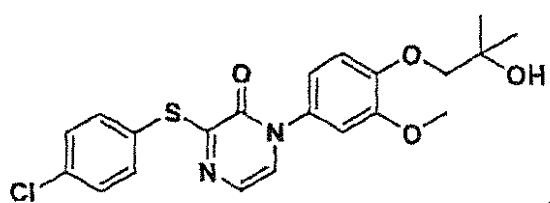
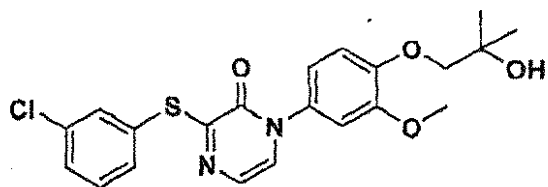
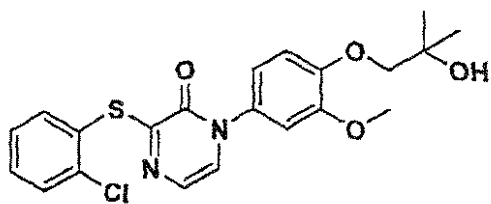
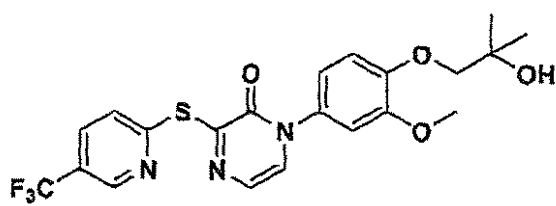
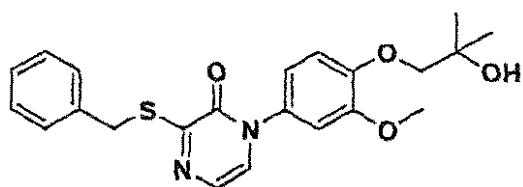
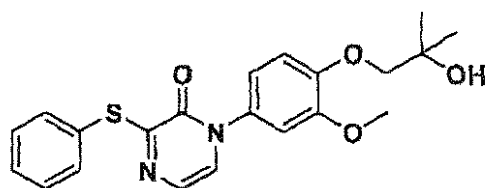
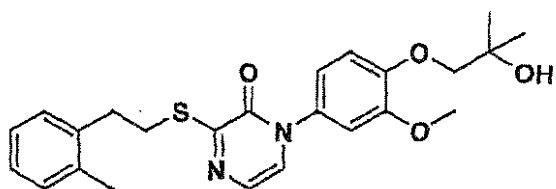
10

20

30

40

【化 2 3】



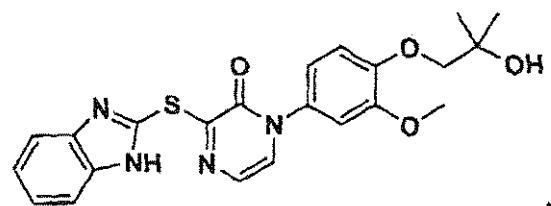
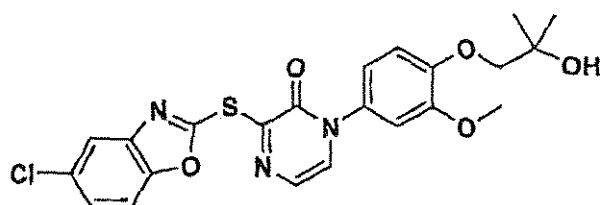
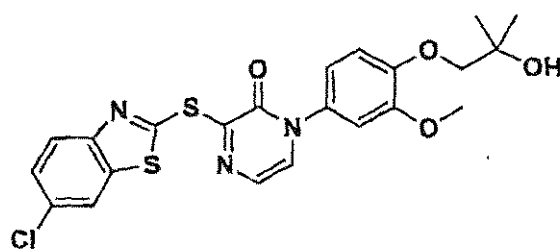
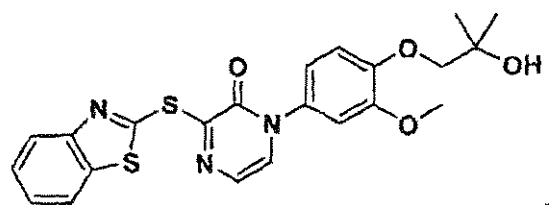
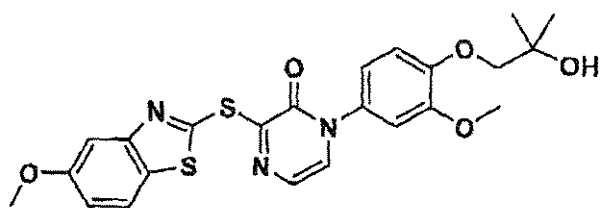
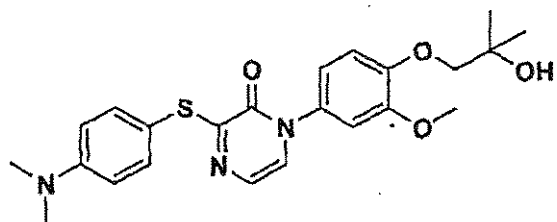
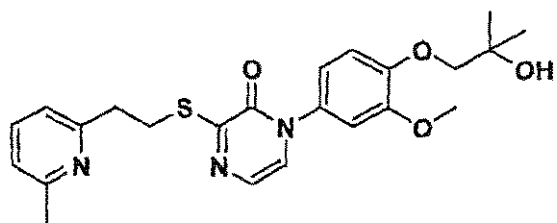
10

20

30

40

【化 2 4】



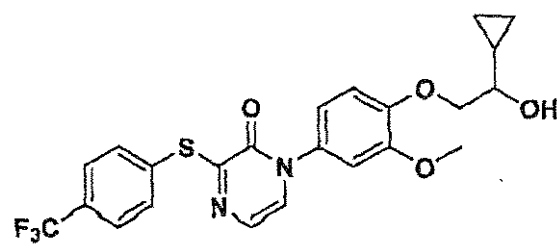
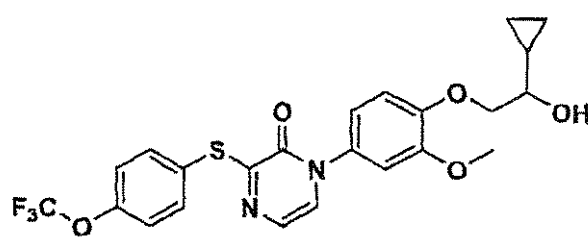
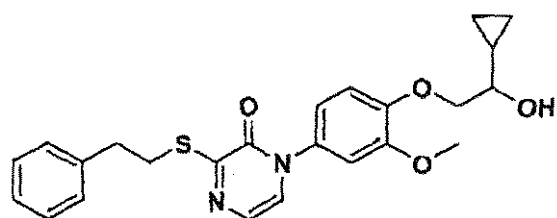
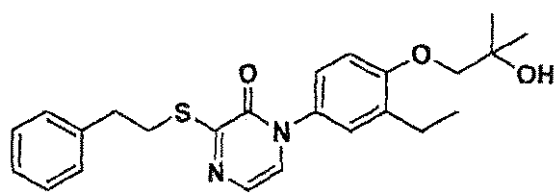
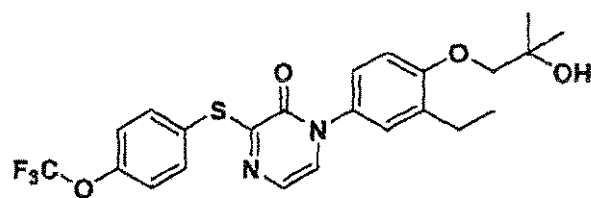
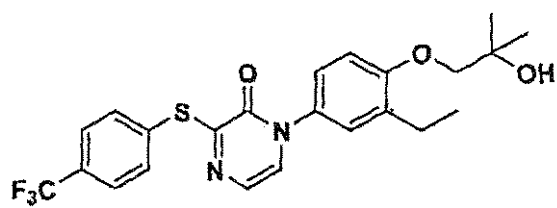
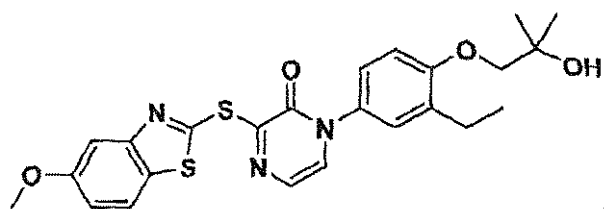
10

20

30

40

【化 2 5】



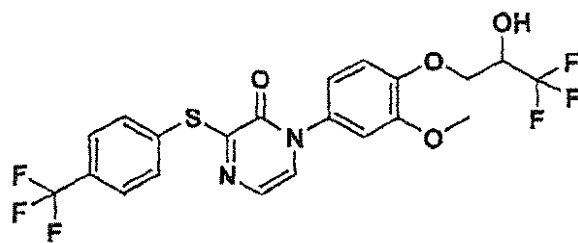
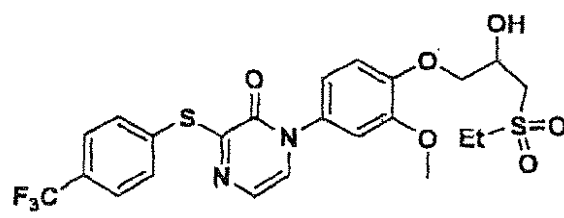
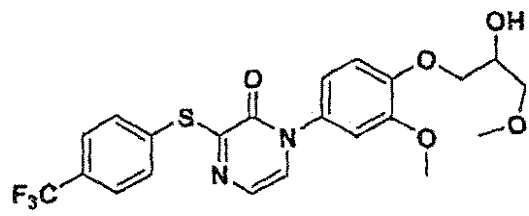
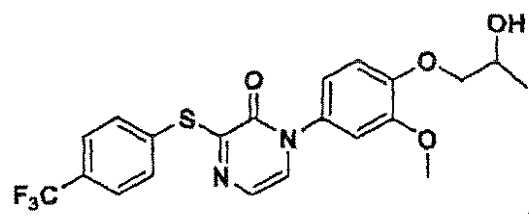
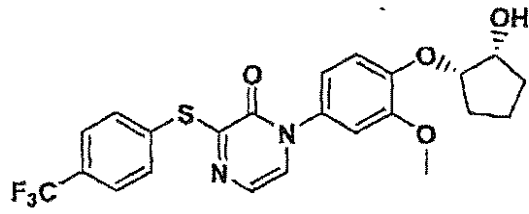
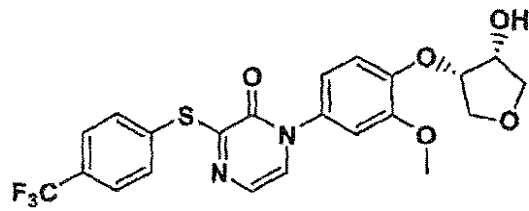
10

20

30

40

【化 2 6】



10

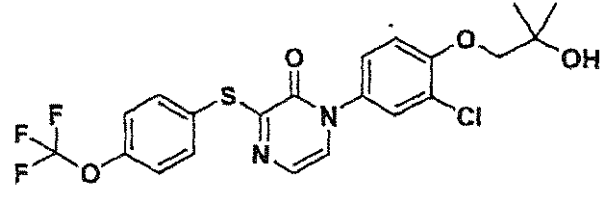
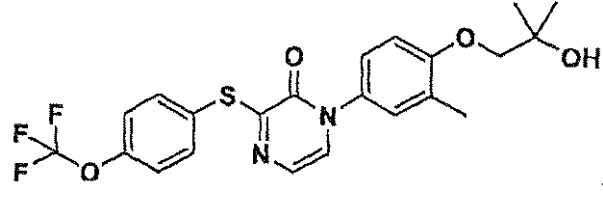
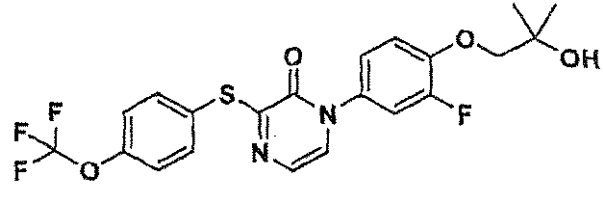
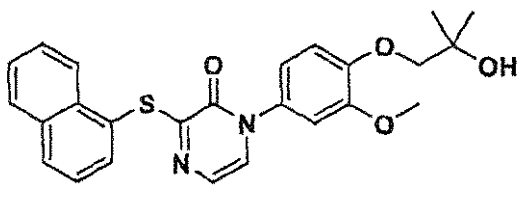
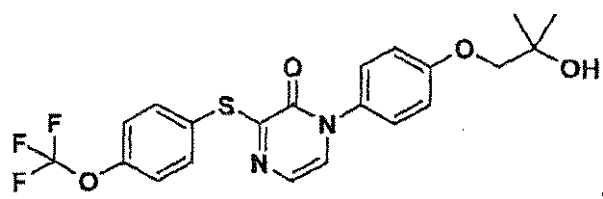
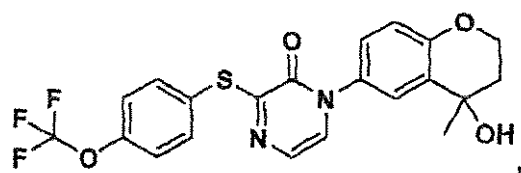
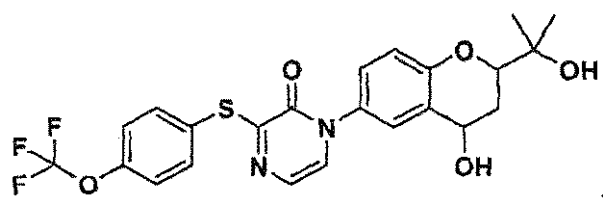
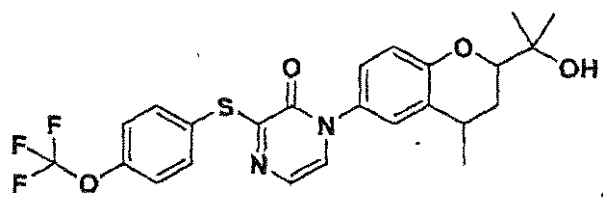
20

30

40

COc1ccc(N2C=NC(=O)N=C2S3C=CC(OC(F)(F)F)=CC=C3)cc1OC4C(F)(F)CC(O)C4COc1ccc(N2C=NC(=O)N(C2)Sc3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1OC4(O)CC(F)(F)C4COc1cc(OC(C)(C)O)ccc1N2C=NC(=O)N(C2)SC3=C4C(=C(C=C3)F)N=C4SCOc1cc(OC(C)(C)O)ccc1N2C=NC(=S)C(=N2)SS3C(=N4C5=CC=CC=C5N=C4S3)C6=CC=CC=C6FCOc1ccc(N2C=NC(=O)N(C2S3C(=N4C=CC=C(F)C4=S3)C5=CC=CC=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7(C)(C)CO7)cc1

【化 28】



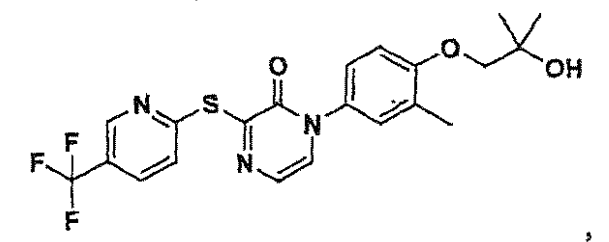
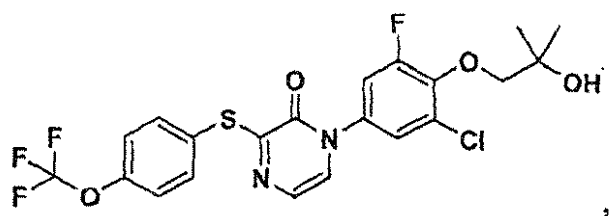
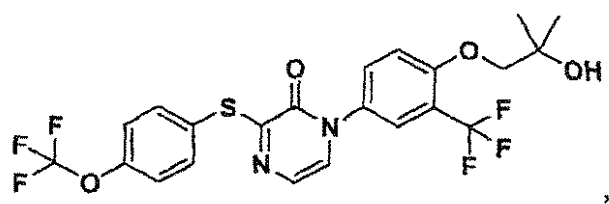
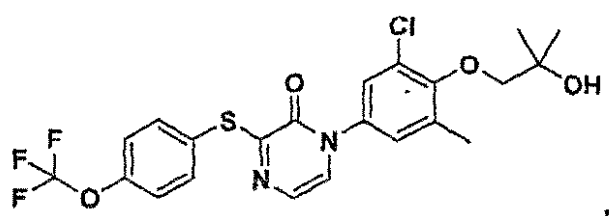
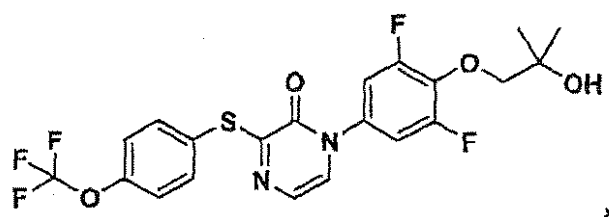
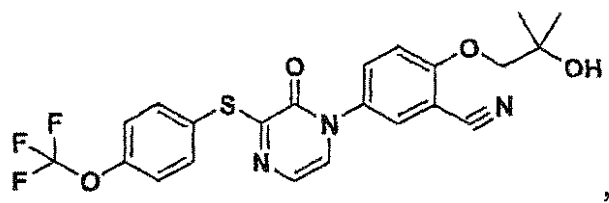
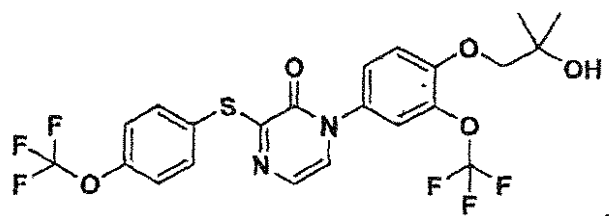
10

20

30

40

【化 29】



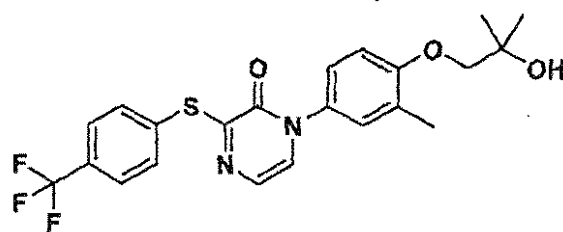
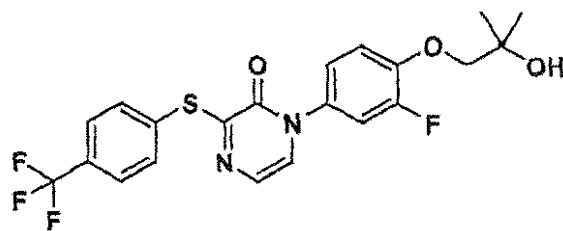
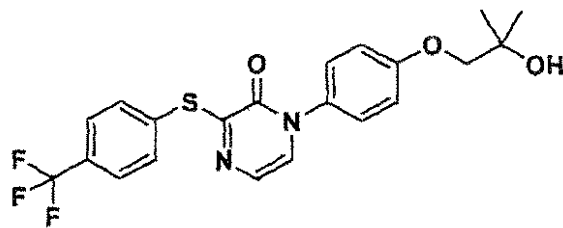
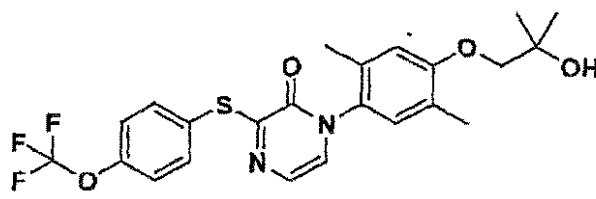
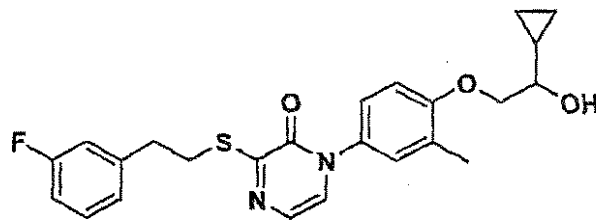
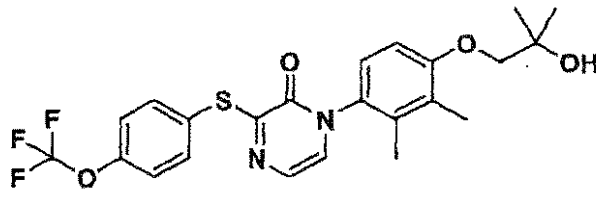
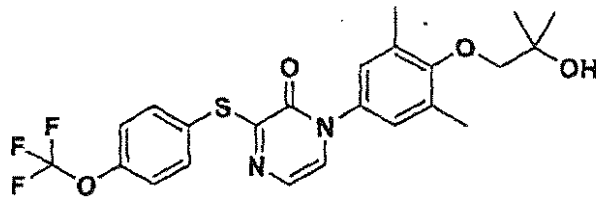
10

20

30

40

【化 30】



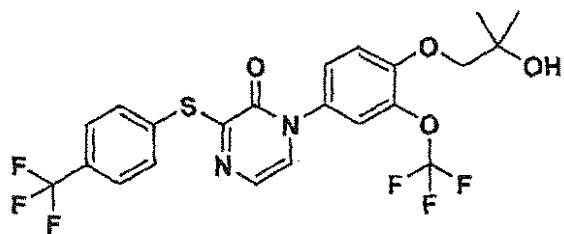
10

20

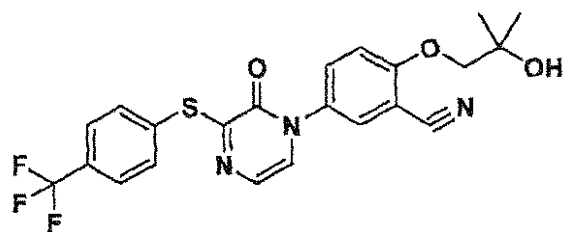
30

40

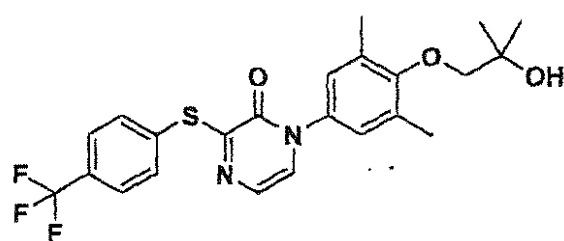
【化 3 1】



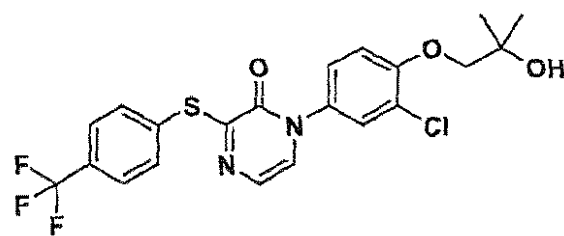
10



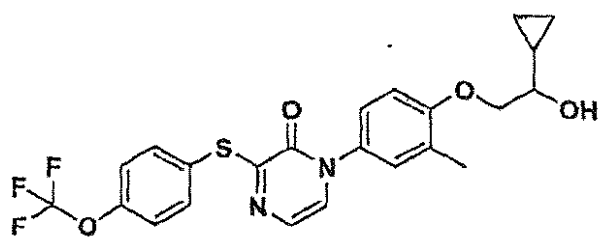
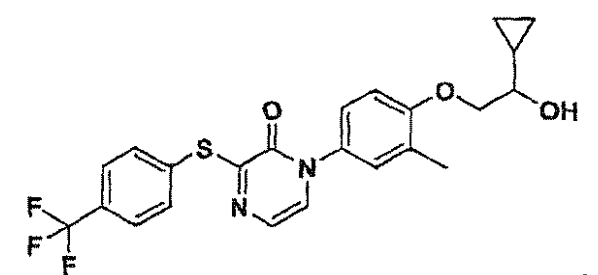
20



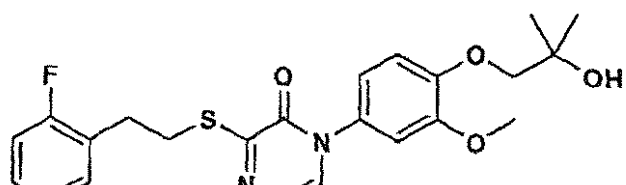
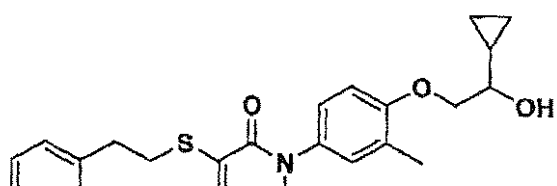
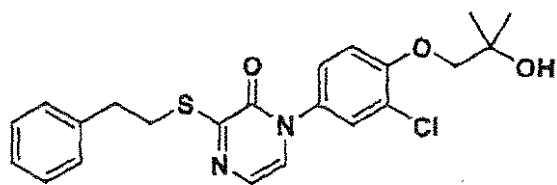
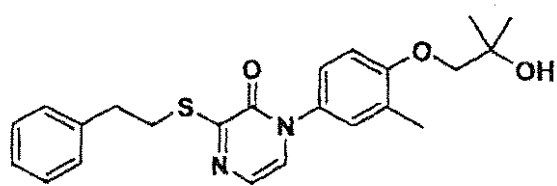
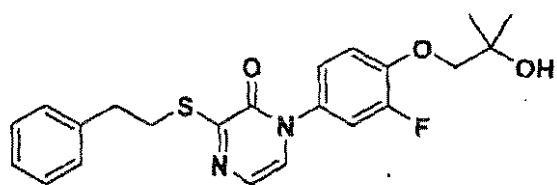
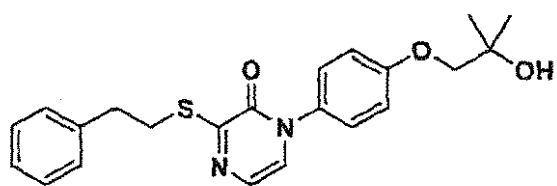
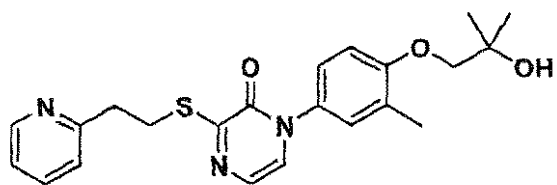
30



40



【化 3 2】



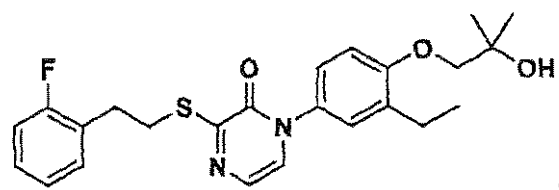
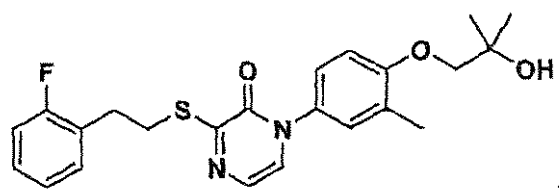
10

20

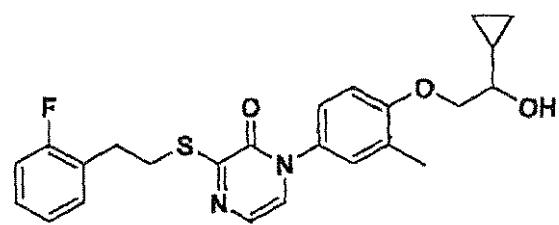
30

40

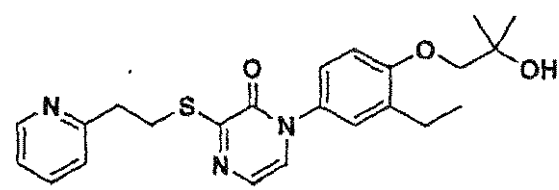
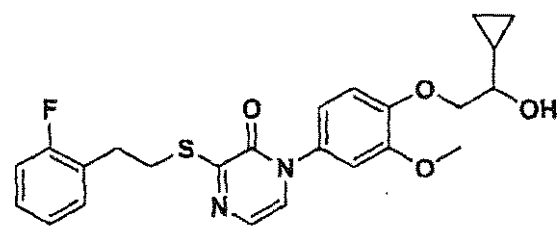
【化 3 3】



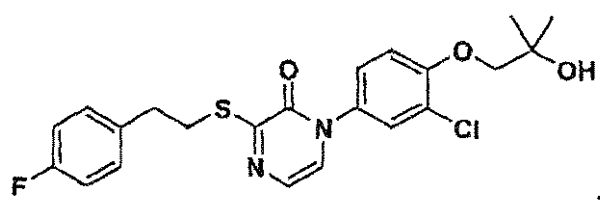
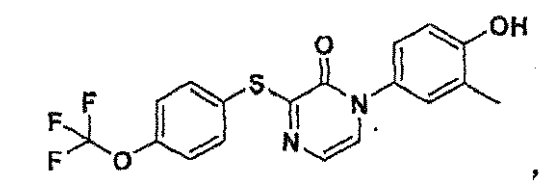
10



20

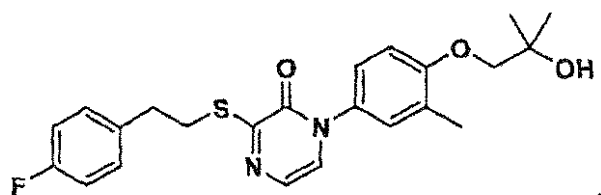


30

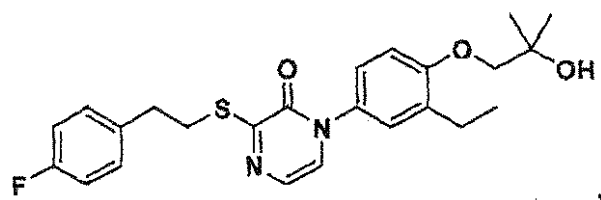


40

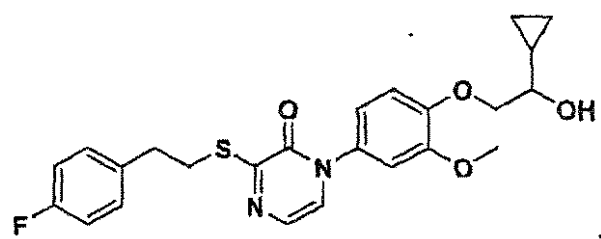
【化 3 4】



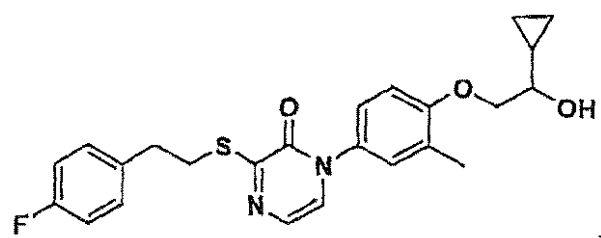
10



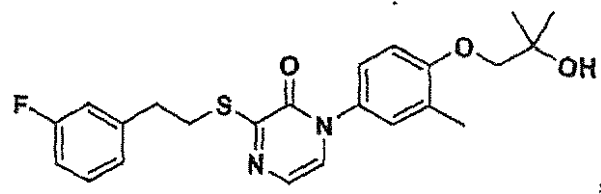
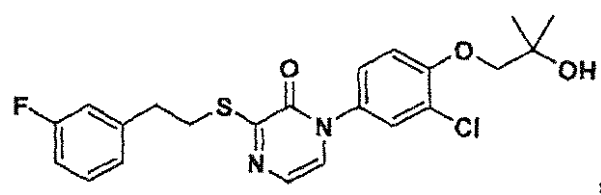
20



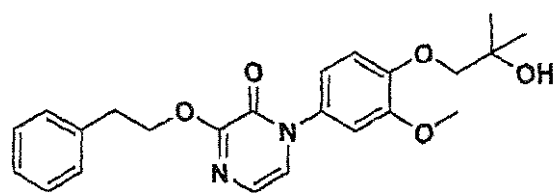
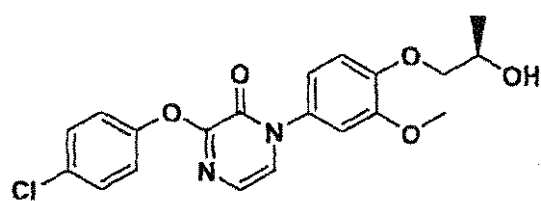
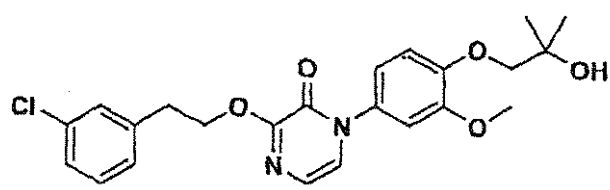
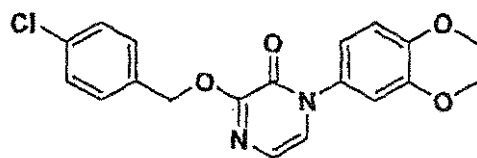
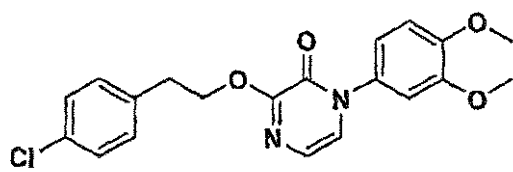
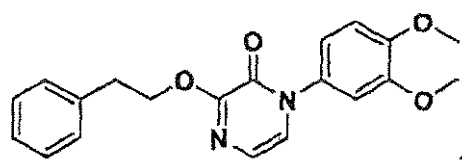
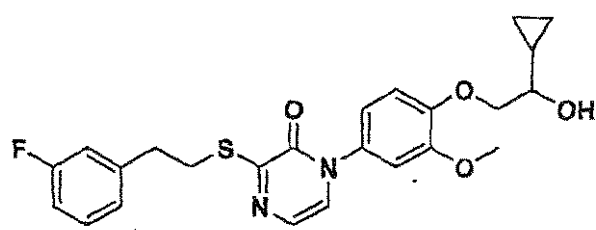
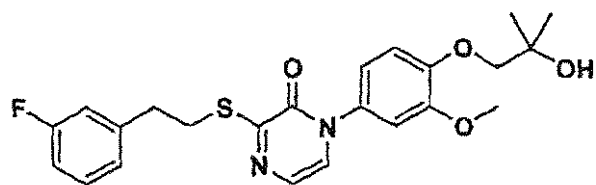
30



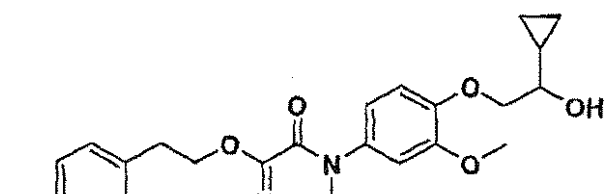
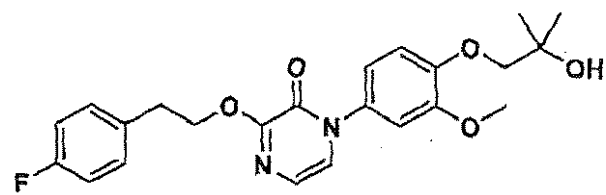
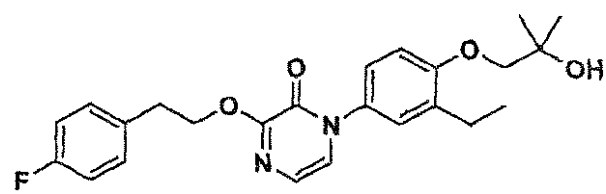
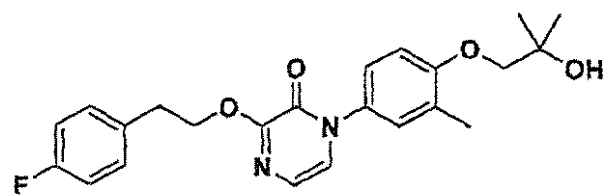
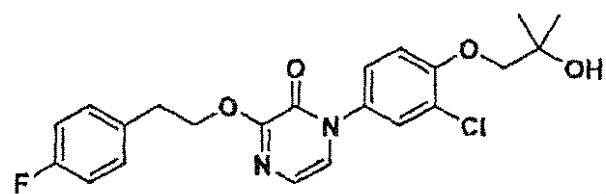
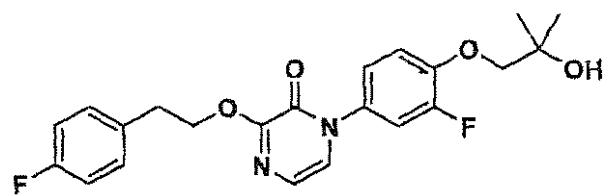
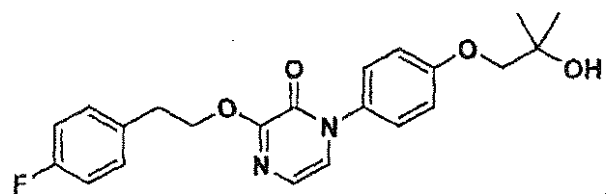
40



【化 3 5】



【化 3 6】



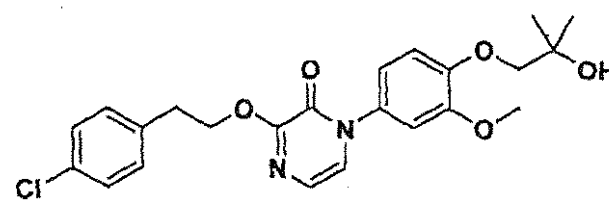
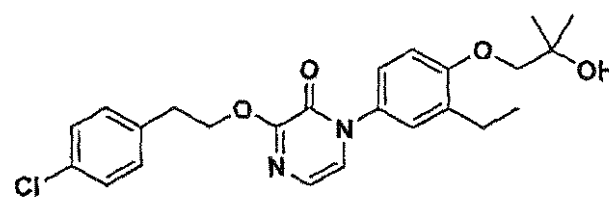
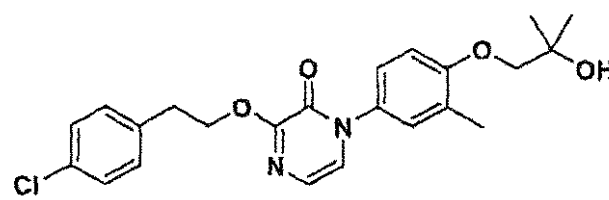
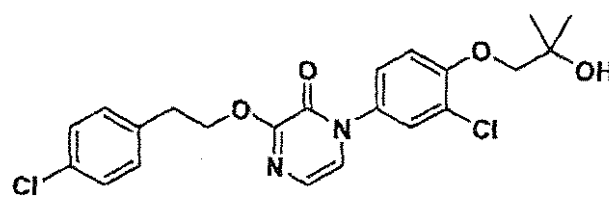
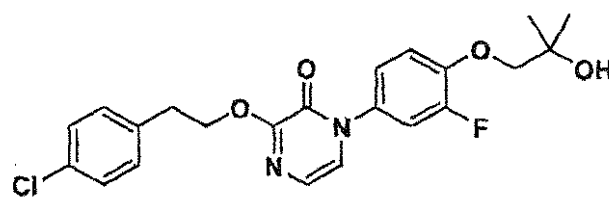
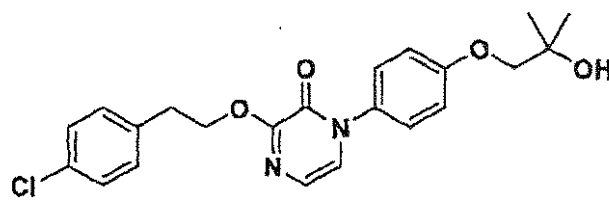
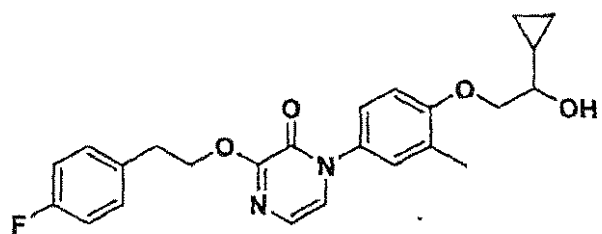
10

20

30

40

【化 3 7】



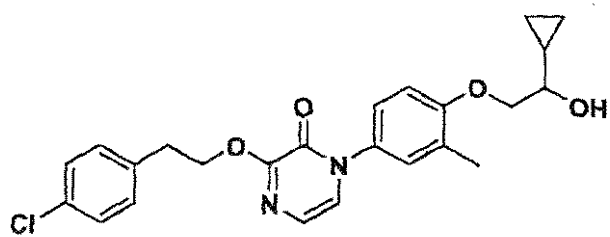
10

20

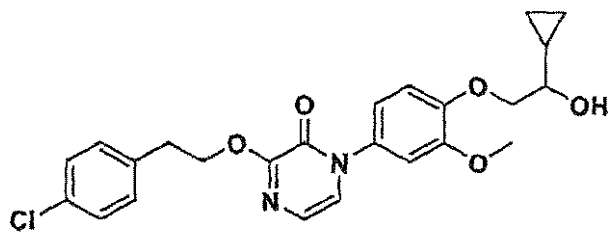
30

40

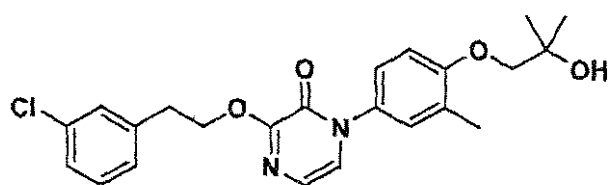
【化 3 8】



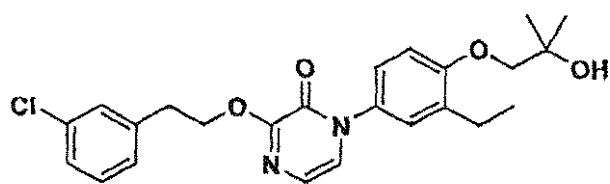
10



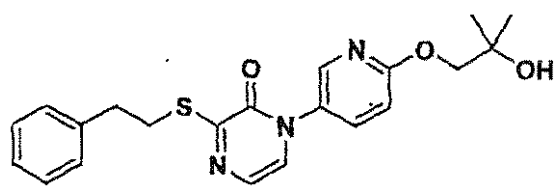
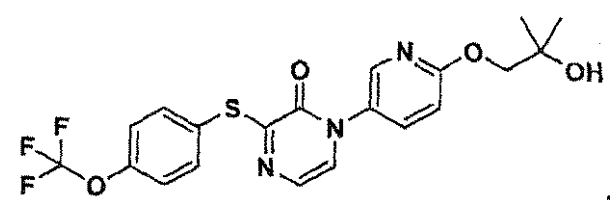
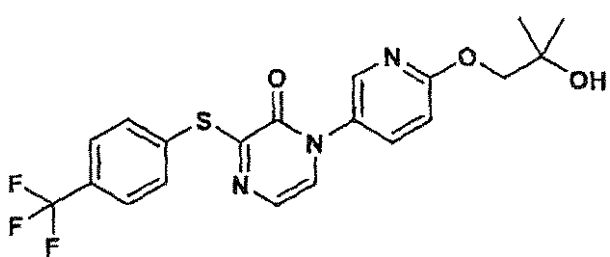
20



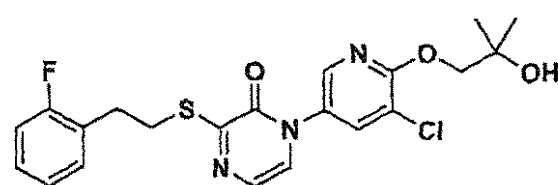
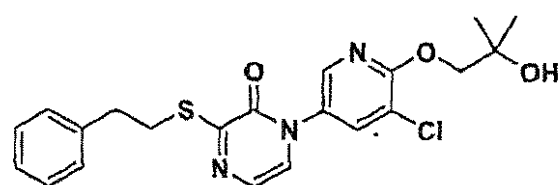
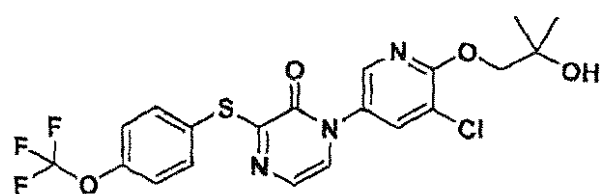
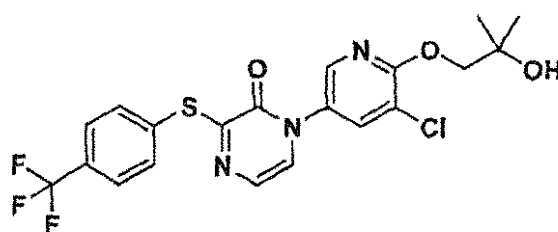
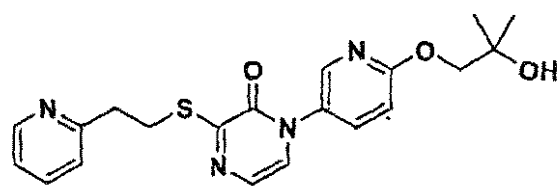
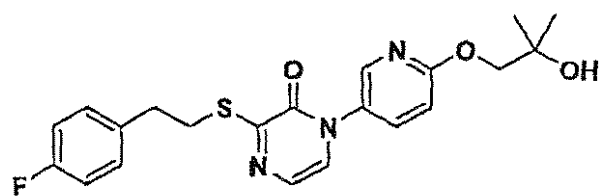
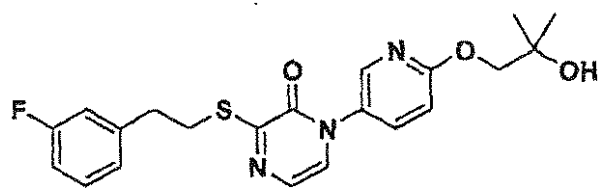
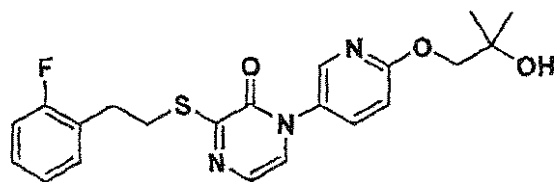
30



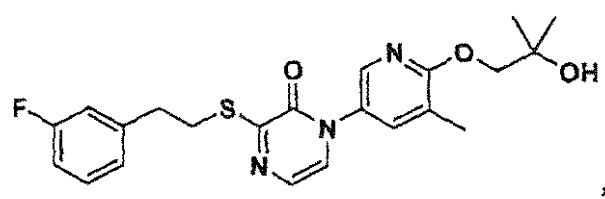
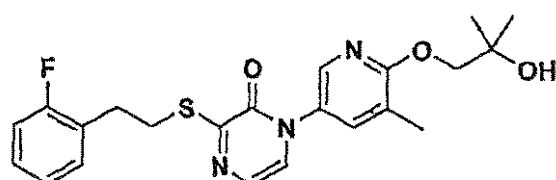
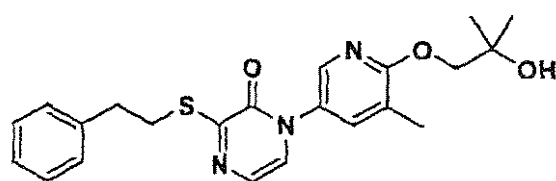
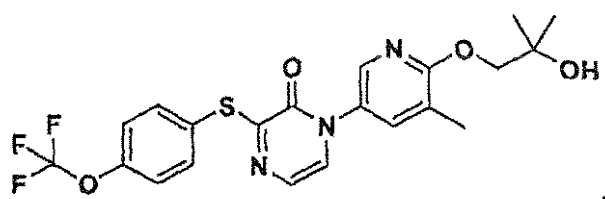
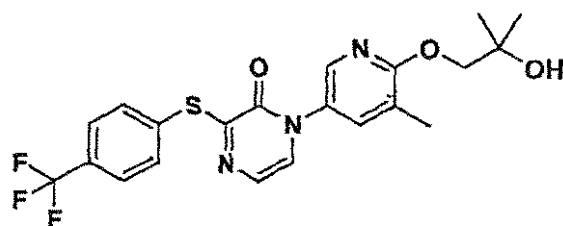
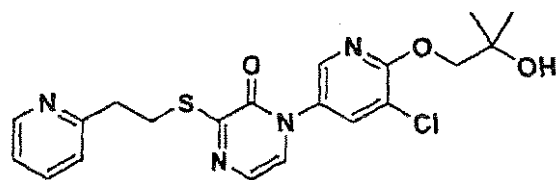
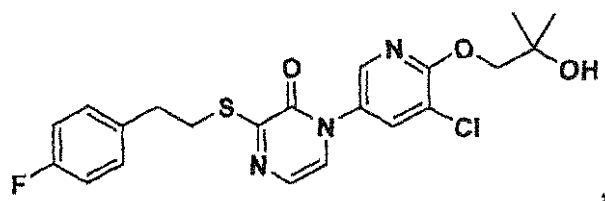
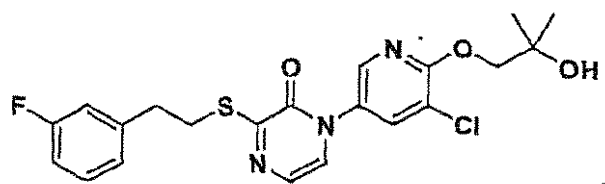
40



【化 3 9】



【化 40】



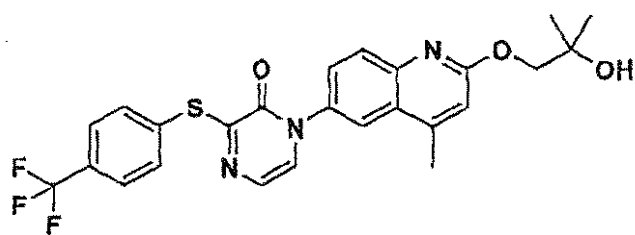
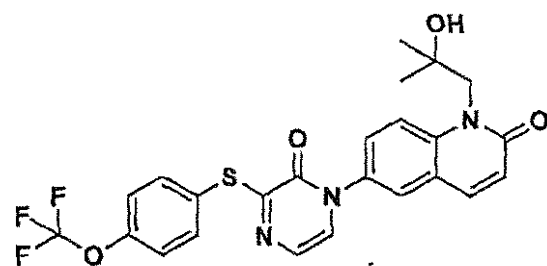
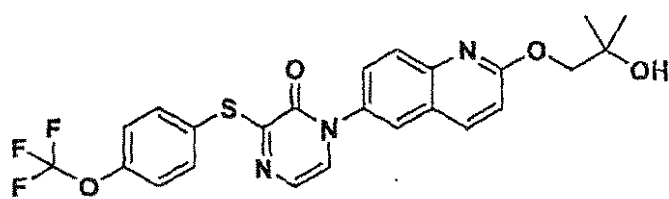
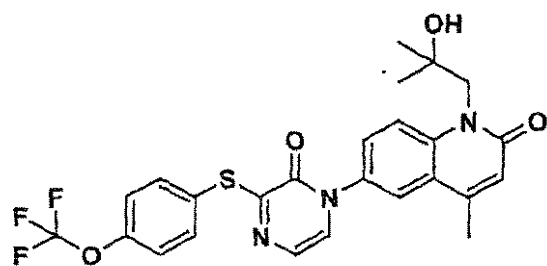
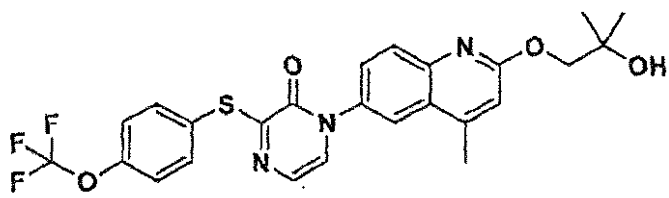
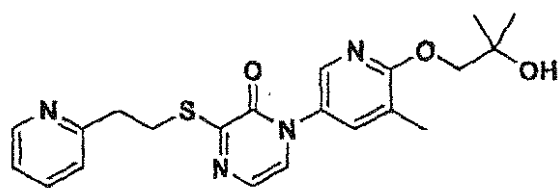
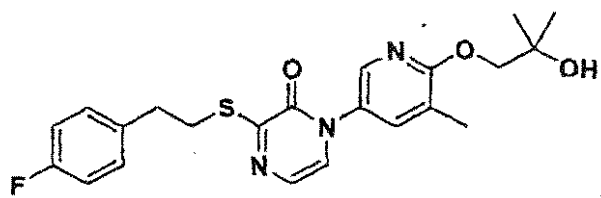
10

20

30

40

【化 4 1】



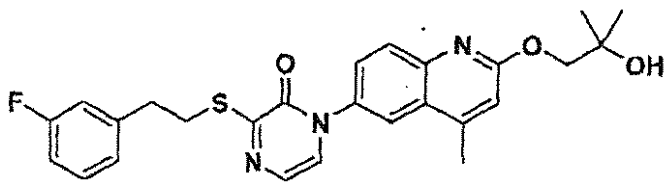
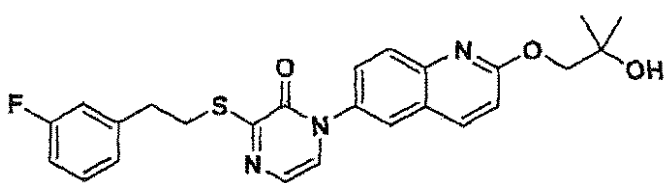
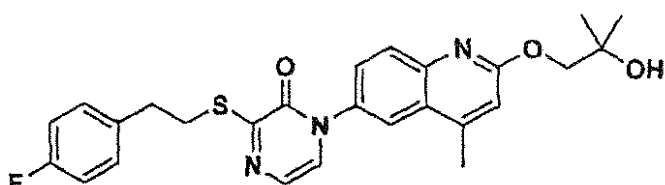
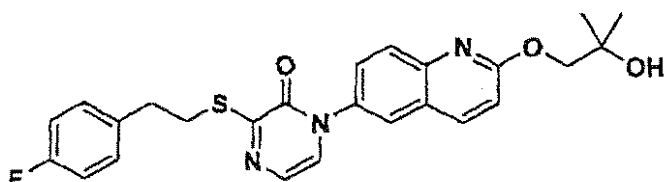
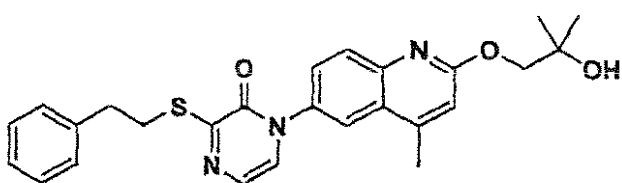
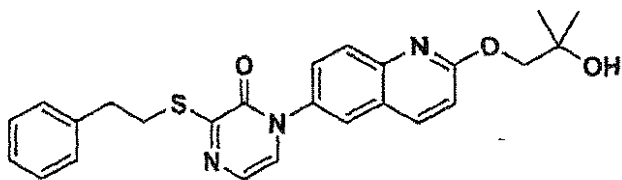
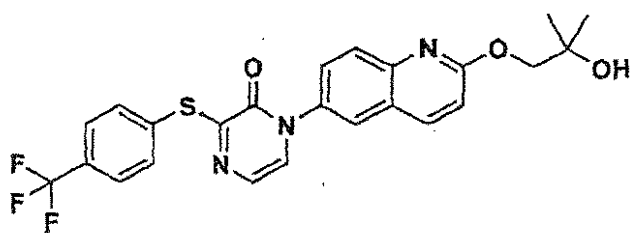
10

20

30

40

【化 4 2】



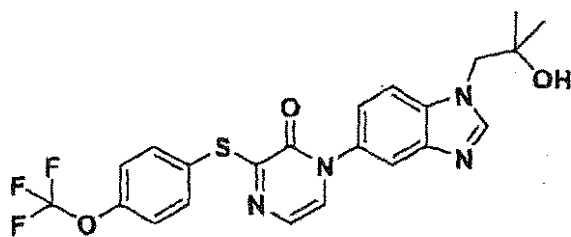
10

20

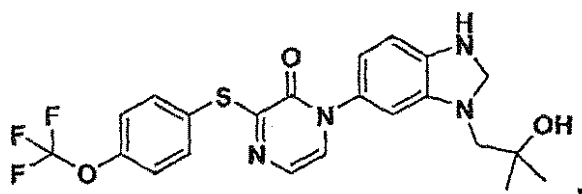
30

40

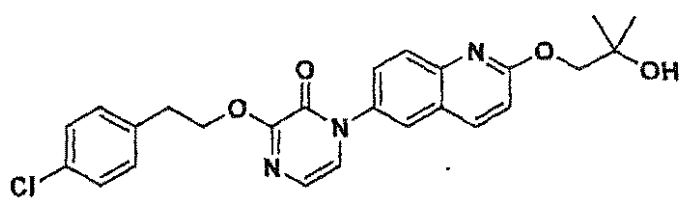
【化 4 3】



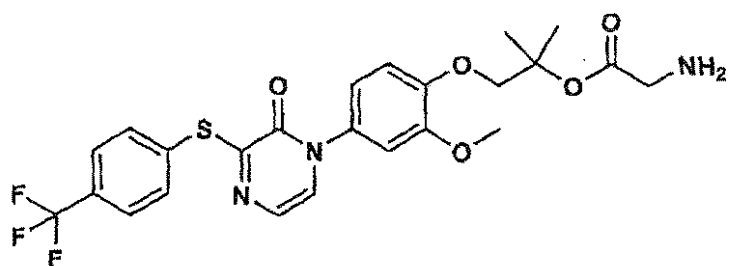
10



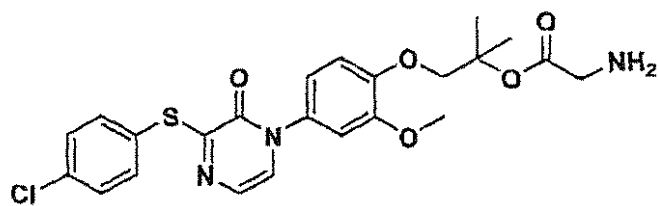
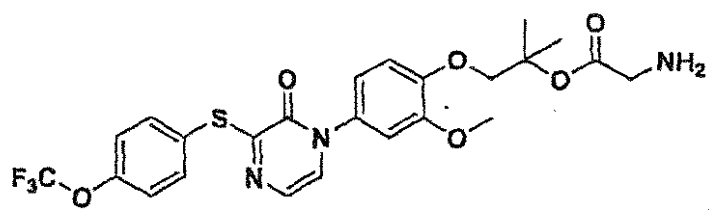
20



30



40



【化 4 4】

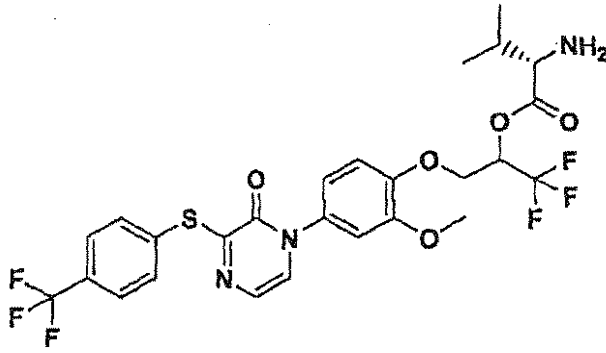


20

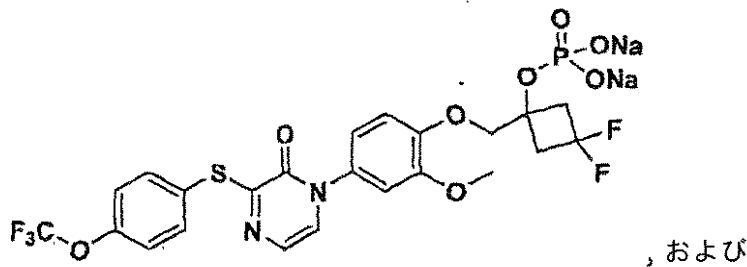
30

40

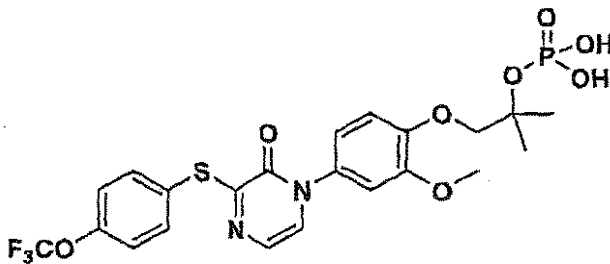
【化 4 5】



10



20



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(発明の分野)

本発明は、非塩基性メラニン凝集ホルモン受容体-1 (MCHR1) アンタゴニスト、MCHR1 アンタゴニストを含有する医薬組成物、ならびに該MCHR1アンタゴニストを用いた糖尿病、肥満症および関連疾患の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

いくつかの系の薬理学的および遺伝学的証拠により、食物摂取および体重のモジュレーターとしてのメラニン凝集ホルモン受容体-1 (以降「MCHR1」) の役割が裏付けられる。メラニン凝集ホルモン(MCH)の中枢投与は、ラットおよびマウスの両者において食物摂取および体重を増加させる。MCHの慢性的なICV注入は、マウスにおいて食物摂取の増大および最終的には肥満を引き起こす一方、MCHペプチドアンタゴニストの注入は、MCH-誘導性食物摂取を阻止し、食餌誘導性肥満マウスにおいて体重減少および摂食減少をもたらす。

40

【0003】

MCHペプチドと受容体の両方の発現は、栄養状態によって調節される。MCH mRNAは、食欲過剰の肥満マウス(ob/ob)、および絶食動物の両者において上方制御される。MCHペプチド遺伝子の標的破壊は、食欲の減退および痩せをもたらす。MCHR1遺伝子の破壊は、痩せ、代謝変化、および軽度の過食を伴った過剰運動を引き起こす。反対に、MCHペプチドの過剰発現は、過食症、肥満症および糖尿病をもたらす。小分子MCHR1アンタゴニストは、

50

経口投与および腹腔内投与の両方の後に、げっ歯類の体重および摂食のモデルにおいて体重減少を引き起こすことが示されている（非特許文献1）。

【0004】

多くの非ペプチドMCHR1アンタゴニストが開示されている。各々についての属の範囲は、MCHR1アゴニストとしてのリガント認識に必要とされる基準に関する共通の認識を表している。MCHR1の特許公開による最近の概説によって、以下の記載によるこれらの構造の共通性が強調された（非特許文献2）。これらの属のファルマコフォアモデルは、アンタゴニストリガンドの塩基性アミン中心と、受容体のアスパラギン酸123との間で推定される予め必要な静電相互作用を常に想定しており、おそらくそれは、MCHペプチドアゴニストのアルギニン14とMCHR1受容体のアスパラギン酸123の間の必須な相互作用を模倣すると考えられる（非特許文献3）。しかしながら、この塩基性アミンをMCHR1アンタゴニストに組み入れることにより、オフターゲットのイオンチャンネルおよび生体アミン受容体への結合の可能性が実質的に増大する。

10

【0005】

本発明によって、結合親和性が公知のMCHRアンタゴニストの大部分に共通する塩基性アミン官能基の含有に依存しない、一連の新規な高親和性選択的MCHR1アンタゴニストを提供する。結果として、該塩基性中心の欠如は、オフターゲット相互作用（例えば、他の生体アミン受容体への結合、ならびに心臓のHERG受容体などのイオンチャンネルへの結合）の可能性を大きく減少させる。リガンド占有は致死性不整脈の発症に関連していることから、HERG受容体に対する親和性の低下/消滅は特に重要である。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Eur. J. Pharmacol., 438:129-135 (2002), Nat. Med., 8:825-830 (2002), Eur. J. Pharmacol., 497:41-47 (2004)

【非特許文献2】“Ubiquitous throughout the MCH patent literature are molecules consisting of a central scaffold to which linkers to an aryl or heteroaryl group and a basic amino functionality are attached.” (Kowalski, T.J. et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 13:1113-1122 (2004))

【非特許文献3】Ulven, T., J. Med. Chem., 48:5684-5697 (2005)

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、その全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグおよび医薬的に許容される形態を含む式Iの化合物を提供する。さらに本発明は、少なくとも1つの本発明の式Iの化合物を単独で、および少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。最後に、本発明は、治療上有効な用量の上記の本発明の式Iの化合物の投与による、MCHR-1調節疾患または障害、例えば肥満症、糖尿病、うつ病または不安症に苦しむ患者の治療方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

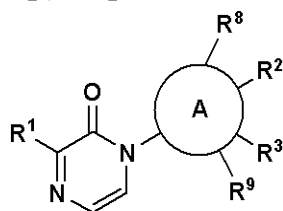
40

【0008】

（発明の概要）

本発明の一実施態様において、式I:

【化 1】



I

〔式中、

【化 2】



はフェニレン環、または 1 もしくは 2 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含有する単環式または二環式のヘテロアリール環であり；

R^1 は $Z-Y-X-$ であり、ここで、

X は O 、 S 、

【化 3】



または、

【化 4】



であり；

Y は結合、3-から6-員シクロアルキル、またはアルキル鎖であり；そして、

Z はアリール（例えばフェニルおよびナフチル）またはヘテロアリール（例えばピリジニル、ピリジミジニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、もしくは他の「ヘテロアリール」）であり；

R^2 は $-E-G-(J)_m$ であって、 m は 1 から 3 の整数であり；

E は O 、 S 、または結合であり；

G は低級アルキル、フェニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルコキシ、アルキルシクロアルコキシ、またはシクロアルコキシアルキルであり；

各 J は独立して、水素、ヒドロキシル、 CN 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、 CF_3 、 CF_3O- 、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は H 、 C_{1-3} アルキル、またはシクロアルキルである）、または $-CO-NR^{5a}R^6$ （ここで、 R^{5a} および R^6 は各々独立して H 、 C_{1-3} アルキルまたはシクロアルキルから選択されるか、あるいは R^{5a} および R^6 は一緒になって、プロパンジイル、ブタンジイルまたはペンタンジイルであり得て、それらが結合する N 原子とともに、「ヘテロシクロ」に記載の置換基で適宜置換された、4-、5-または6-員環状アミン（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、またはピペラジニル）を形成することができる）であり；

R^7 は低級アルキルであり；

R^3 は C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、水素、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 CN 、 CF_3O 、または CF_3 であり；

ここで、 R^2 および R^3 は一緒になって、飽和、不飽和または部分不飽和であって、 O 原子または O 、1 もしくは 2 個の N 原子である E ヘテロ原子を含み得る 5-から7-員環を形成することができ、その環は 1 または 2 個の $-O-G-(J)_m$ 基で置換されており、ここで少なくとも 1 つの J は OH 、および適宜、「アルキル」、「アリール」もしくは「ヘテロアリール」において記載の他の置換基、例えばアルキルおよび/または OH であるが；

10

20

30

40

50

ただし、

【化 5】

A

がフェニレン環である場合、E-Gおよび R^3 は同一の無置換低級アルコキシ基でなく、またGが低級アルキルであってJがHである場合、 R^3 は水素でなく；そして、

R^8 および R^9 は各々独立して、水素、ハロゲン、または低級アルキルである]の化合物、もしくはそのエステル、プロドラッグ、溶媒和物、全ての立体異性体、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0009】

10

前述のZ部分のいずれも、無置換であってよいが、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} チオアルキル、 C_{1-3} トリフルオロアルコキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、もしくはヘテロアリール（例えばピリジル）のうちの1、2または3個で置換されていてよいが、あるいは「アリール」、「ヘテロアリール」もしくは「アルキル」において記載された置換基のいずれかで置換されていてよい。

【0010】

環状アミンの形態のJ基についての置換基の例としては、限定はされないが、低級アルキル、低級アルコキシ、OH、 CF_3 、もしくは CF_3O 、または「アルキル」および「ヘテロアリール」において記載された他の置換基が挙げられる。

20

【0011】

本発明のさらなる態様において、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に、治療上有効な量の上記の本発明式Iの化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0012】

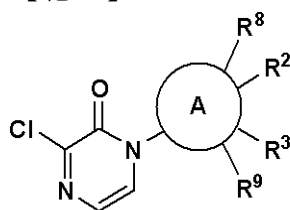
治療が必要な哺乳動物（例えばヒト、イヌまたはネコ）における、糖尿病、肥満症および他のMCHR1に関連する疾患の治療方法であって、該哺乳動物に治療上有効な量の上記の本発明の式Iの化合物を投与する工程を含む治療方法もまた提供する。

【0013】

本発明はまた、1つ以上の本発明の式Iの化合物の製造方法も記載する。一実施態様において、本発明の式Iの化合物の製造方法であって、該化合物a：

30

【化 6】



a

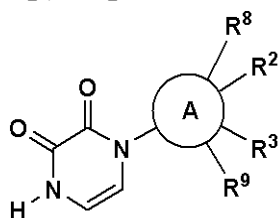
をZ-Y- X^1H (b)($X^1 = O$ またはS)、好ましくはZ-(CH_2) $_n$ - X^1H ($n = 0, 1, 2$ または3)のアルカリ金属塩と反応させる方法を提供する。

40

【0014】

本発明の別の実施態様において、本発明の式Iの化合物の製造方法であって、該化合物c：

【化 7】

c

を、好ましくは活性化剤の存在下で、 $Z-Y-X^1H(\underline{b})$ 、好ましくは $Z-(CH_2)_n-X^1H$ ($n = 0, 1, 2$ または 3) と反応させる方法を提供する。

10

【0015】

本発明は、これら、ならびに以降に記載の他の重要な目的に関する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

(発明の詳細な説明)

本発明は、その全ての立体異性体、溶媒和物、プロドラッグおよび医薬的に許容される形態を含む式Iの化合物を提供する。さらに本発明は、少なくとも1つの本発明の式Iの化合物を単独で、および少なくとも1つのさらなる治療薬を含有する医薬組成物を提供する。最後に、本発明は、治療上有効な用量の上記の本発明の式Iの化合物の投与による、MCH R-1調節疾患もしくは障害、例えば肥満症、糖尿病、うつ病または不安症に苦しむ患者の

20

【0017】

(定義)

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「低級アルキル」は、1から8個の炭素を含む直鎖および分枝鎖の両方の炭化水素を含み、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「アルキル」、「アルカ(alk)」、「アルキル鎖」、「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、ノルマル鎖(normal chain)中に1から20個の炭素、好ましくは1から10個の炭素、より好ましくは1から8個の炭素を含む直鎖および分枝鎖の両方の炭化水素、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その様々な分枝鎖異性体など、および、2個のフリー結合(free bond)を含有し、つまり連結基を有する基、すなわち「アルキレン」、ならびに、1から4個の置換基、例えばハロ(例えばF、Br、ClもしくはI)または CF_3 、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルカノイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロヘテロアルキル、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオを含むそれらの基を包含する。

30

40

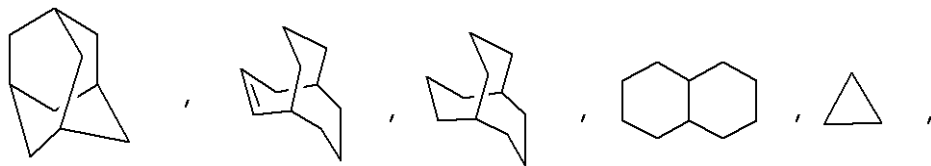
【0018】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「シクロアルキル」または「低級シクロアルキル」は、1から3個の環(そのいずれか1つは適宜、スピロ置換シクロアルキルであってよい)を含有する飽和または部分飽和(1または2個の二重結合を有する)環状炭化水素基(環を形成する計3から20個の炭素、好ましくは環を形成する計3から10個の炭素を含有し、単環式シクロアルキル、二環式シクロアルキルおよび三環式シクロアルキルなどが含まれる)を含み、これはアリールについて記載した

50

ように1または2個の芳香環に縮合してよく、これにはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

【化 8】



ならびに、2個のフリー結合を含有し、つまり連結基を有する基が挙げられ、その基のいずれも、1から4個の置換基、例えばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオ、ならびに/あるいは「アルキル」に記載の置換基のいずれかで適宜置換され得る。

【0019】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「シクロアルコキシ」または「低級シクロアルコキシ」は、環中に酸素を含有する4-、5-または6-員飽和環を表し、

【化 9】



および、

【化 10】



ならびに、2個のフリー結合を含有し、つまり連結基を有する基を含み、それは適宜、シクロアルキルについて記載した、1または2個のいずれかの置換基で置換されていてよい。

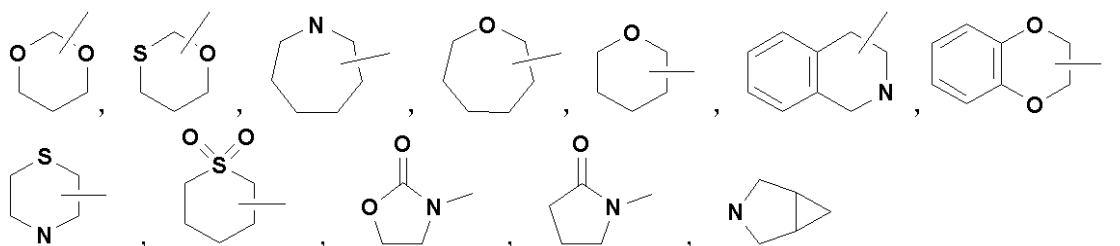
【0020】

本明細書で用いられ得る用語「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式」または「シクロヘテロアルキル」環は、無置換または置換された安定な4から7-員単環式環系を意味し、それは飽和または不飽和、好ましくは飽和または部分不飽和であってよく、窒素、酸素または硫黄から選択される1から4個のヘテロ原子（該窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてよく、該窒素ヘテロ原子は適宜四級化されていてよい）と共に炭素原子から成り、そして、該ヘテロ環がベンゼン環に縮合しているいずれの二環式基も含有する。該ヘテロ環は、安定な構造をもたらすいずれのヘテロ原子または炭素原子上で結合し得る。そのようなヘテロ環基の例としては、限定はされないが、

40

ピペリジニル、ピペラジニル、オキシピペラジニル、オキシピペリジニル、オキシピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、ピロリジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、プリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、オキサジアゾリル、

【化 1 1】



および、Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, NY, publ. (1984); と、Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY, publ. (1996); およびその引用文献に記載の他のヘテロ環、ならびに、2個のフリー結合を含有し、つまり連結基を有する基、その他、F、Br、ClもしくはI、またはCF₃、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール)もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、アルカノイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、シクロヘテロアルキル、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキル、および/またはアルキルチオのうちの1から3個で適宜置換された基が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「アルカノイル」は、カルボニル基に結合したアルキルを言う。

【 0 0 2 2 】

単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素を言い、塩素またはフッ素が好ましい。

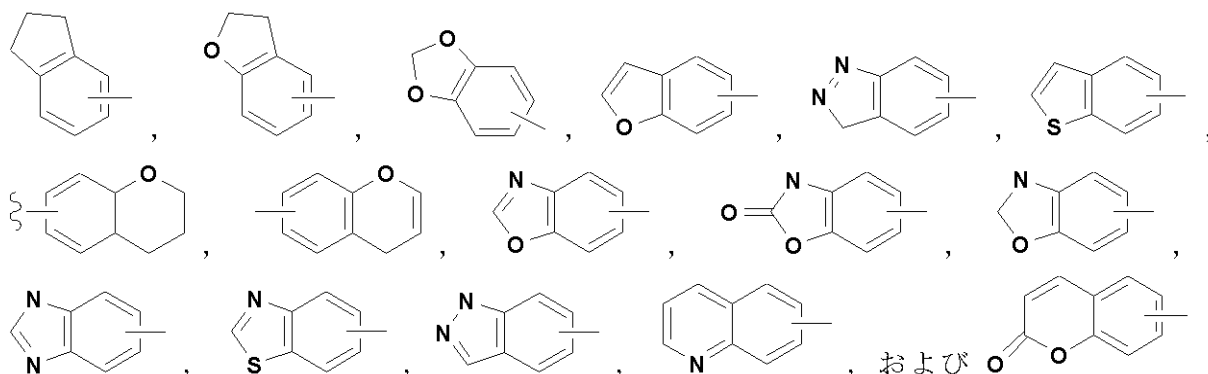
【 0 0 2 3 】

用語「金属イオン」は、アルカリ金属イオン（例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム）およびアルカリ土類金属イオン（例えばマグネシウムおよびカルシウム）、ならびに亜鉛およびアルミニウムを言う。

【 0 0 2 4 】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「アリール (aryl)」または「アリール (Aryl)」は、環部分に6から10個の炭素を含有する単環式および二環式芳香族基(例えばフェニル、または1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)を言い、炭素環に縮合した1から3つのさらなる環、またはヘテロ環(例えばアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環)、例えば

【化 1 2】



ならびに、2個のフリー結合を含有し、つまり連結基を有する基を適宜含んでよく、可能な炭素原子を介して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル-アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールアルケニル、アミノカルボニルアリール、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノおよびアリールスルホンアミノカルボニル、および/または本明細書に記載の「アルキル」に関する置換基のいずれかから選択される1、2、または3個の基で適宜置換されていてよい。

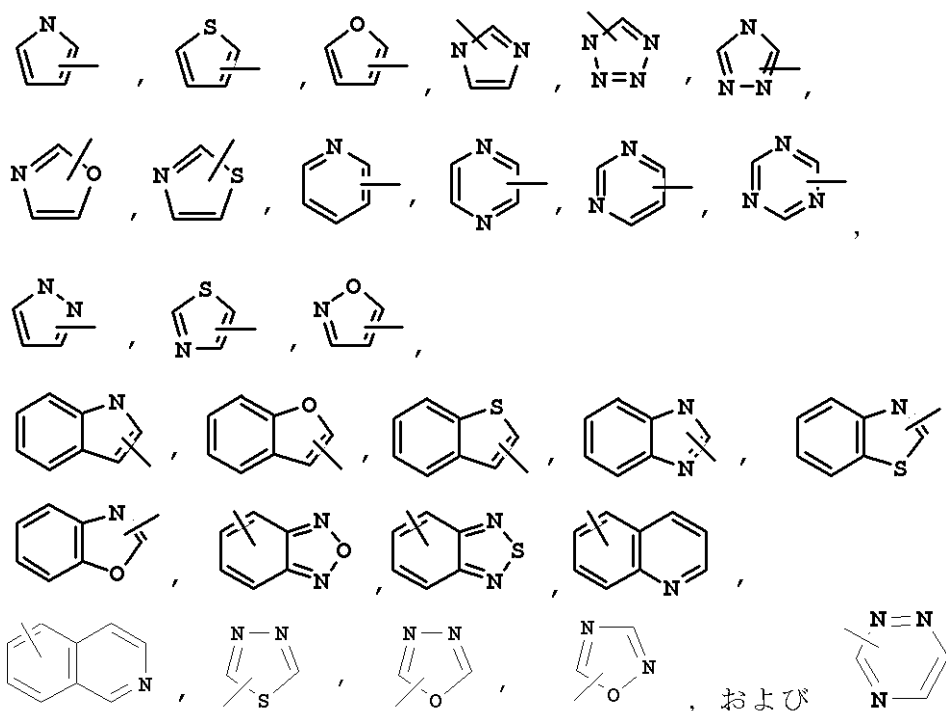
10

【0025】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「ヘテロアリール」とは、1、2、3または4個のヘテロ原子（例えば窒素、酸素または硫黄）を含む5-または6-員芳香環を言う。そのような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルに縮合していてよく、Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, Pergamon Press, New York, NY, publ. (1984); と、Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995*, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY, publ. (1996); およびその引用文献に記載されている可能なN-オキシド、ならびに、2個のフリー結合を含有し、つまり連結基を有する基を含む。さらに、本明細書に定義される「ヘテロアリール」は、1個以上の置換基（例えば、上記の「アルキル」および/または「アリール」に含まれる置換基）で適宜置換されていてよい。ヘテロアリール基の例としては、以下：

20

【化13】



30

40

などが挙げられる。

50

【0026】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「低級アルコキシ」、「アルコキシ」、「アリーールオキシ」または「アラルコキシ」には、酸素原子に結合したいずれか上記のアルキル、アラルキルまたはアリーール基が含まれる。

【0027】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられ得る用語「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「アリーールチオ」または「アラルキルチオ」には、硫黄原子に結合したいずれか上記のアルキル、アラルキルまたはアリーール基が含まれる。

【0028】

本明細書で用いられ得る用語「ポリハロアルキル」とは、2から9個、好ましくは2から5個のハロ置換基（例えばFまたはCl、好ましくはF）を含む上記の「アルキル」基、例えば CF_3CH_2 、 CF_3 または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ を言う。

【0029】

本明細書で用いられ得る用語「ポリハロアルキルオキシ」とは、2から9個、好ましくは2から5個のハロ置換基（例えばFまたはCl、このましくはF）を含む上記の「アルコキシ」または「アルキルオキシ」基、例えば $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CF_3O または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ を言う。

【0030】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「アルケニル」とは、ノルマル鎖中に2から20個の炭素、好ましくは2から12個の炭素、より好ましくは1から8個の炭素の直鎖または分枝鎖ラジカルを言い、それはノルマル鎖中に1から6つの二重結合を有し、例えばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニルなどが挙げられる。適宜、該アルケニル基は、1つ以上の置換基（one or substituents）、例えばアルキルについて記載された置換基で置換されていてよい。

【0031】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「アルキニル」とは、ノルマル鎖中に2から20個の炭素、好ましくは2から12個の炭素、より好ましくは2から8個の炭素の直鎖または分枝鎖ラジカルを言い、それはノルマル鎖中に1つの三重結合を有し、例えば、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどが挙げられる。適宜、該アルキニル基は、1つ以上の置換基、例えばアルキルについて記載された置換基で置換されていてよい。

【0032】

単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「シクロアルケニル」とは、3から12個の炭素、好ましくは5から10個の炭素および1または2個の二重結合を含有する部分不飽和環状炭化水素を言う。シクロアルケニル基の例としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルが挙げられる。適宜、該シクロアルケニル基は、1つ以上の置換基、例えばアルキルについて記載された置換基で置換されていてよい。

【0033】

他に断りのない限り、単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「ビシクロアルキル」としては、飽和二環式環基、例えば、限定はされないが、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタンなどが挙げられる。

【0034】

単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「ポリシクロアルキル」には

10

20

30

40

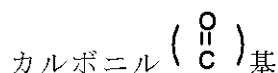
50

、少なくとも1個の炭素原子が少なくとも2つの別個に特定可能な環系の一部である、本明細書に記載の2つ以上のシクロアルキル環系が含まれる。該ポリシクロアルキル基は2個の炭素原子間の架橋、例えば、ビシクロ[1.1.0]ブチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[5.2.0]ノニル、トリシクロ(tricycl)[2.2.1.0.sup.1]ヘプチル、ノルボルニルおよびピナニルを含み得る。該ポリシクロアルキル基は、1つ以上の縮合環系、例えば、デカリニル(デカリンからのラジカル)およびペルヒドロアントラセニルを含み得る。該ポリシクロアルキル基は、1つの原子が2つの環の唯一の共通要素である、スピロ結合、例えば、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチルおよびスピロ[4.5]デシルを含み得る。

【0035】

単独または別の基の一部として本明細書で用いられる用語「アシル」とは、本明細書に記載の通り、

【化14】



に結合した有機ラジカルを言い；アシル基の例としては、カルボニルに結合した置換基、例えばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル(aralkanoyl)、ヘテロアリール、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイルなどが挙げられる。

【0036】

「適宜の」または「適宜」とは、続いて記載される事象または状況が生じるかもしれないし、または生じないかもしれないことを意味し、該記載には、限定されることなく、該事象または状況が生じる場合および生じない場合が含まれることを意味する。例えば、適宜置換されたアルキルとは、アルキルが置換アルキルの定義に列举された基により置換されてもよいし、置換されなくてもよいことを意味する。

【0037】

本明細書で用いる「置換」とは、明示であろうが黙示であろうが、および「適宜」が前に付こうが付くまいが、指定された原子(C、Nなど)上の1以上のいずれの水素も指示された群からの選択物で置換される(但し、指定された原子の通常の原子価を超えず、該置換により安定した化合物が得られる)ことを意味する。例えば、CH₂がケト置換基(=O)で置換される場合、原子上の2つの水素が置換される。置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。さらに、所定の構造における1以上の位置が特定の群から選択された置換基で置換され得る場合、該置換基は、あらゆる位置で同一または異なってもよい。

【0038】

ある環または他の環に結合した記号「

【化15】



」または「

【化16】



」は、フリー結合または連結基を言う。

【0039】

(具体的な実施態様)

該

【化17】

A

10

20

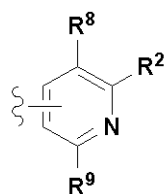
30

40

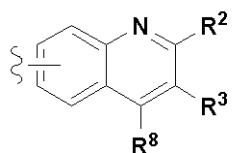
50

基は、フェニレンかまたは、単環式もしくは二環式であることができて例えば

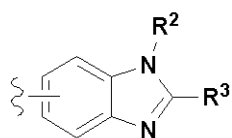
【化 1 8】



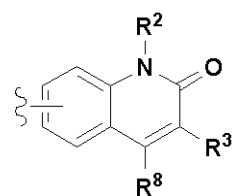
(ピリジニル)



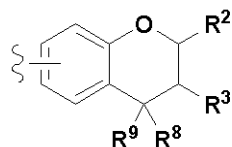
(キノリニル)



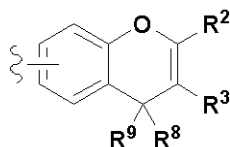
(ベンゾイミダゾリル)



(キノリン-2(1H)-オン)



(クロマニル)



(クロメニル)

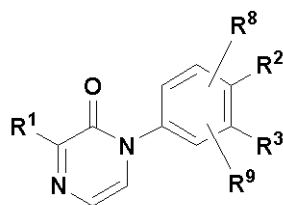
, または

のような環を含むヘテロアリアルであってよく、フェニレンおよびピリジニルが好ましい。

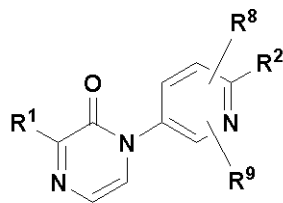
【0040】

本発明の式Iの化合物は構造:

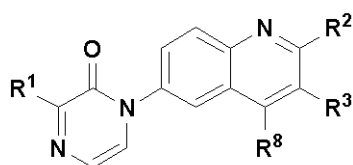
【化 1 9】



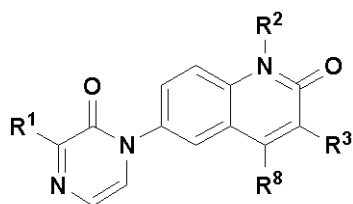
IA



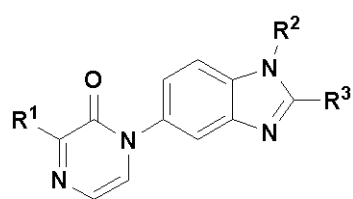
IB



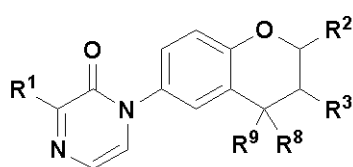
IC



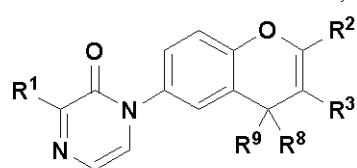
ID



IE



IF



IG

を有していてもよい。

【0041】

本発明の式Iの化合物において、

【化 2 0】

A

がフェニレンまたはピリジニルであり；

XがOまたはSであり； および/または、

Yが結合または1、2もしくは3個の原子数のアルキレン鎖であり； および/または、

Zがフェニルであるか；もしくは、

Zがヘテロアリアル（例えばピリジニルまたはベンゾチアゾール）であり； および/または、

R^2 がE-G-Jであり； および/または、

10

EがOまたはSであり； および/または

Gが低級アルキルまたはアルキルシクロアルキルであり； および/または

JがH、OH、 SO_2R^7 、低級アルキル、低級アルコキシ、または CF_3 、より好ましくはOHであり； および/または、

R^3 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、H、またはハロであり； および/または、

R^8 および R^9 が独立して、Hまたは CH_3 であり； および/または、

ここで、 R^2 および R^3 は一緒になって5-から7-員環を形成し、それは飽和、不飽和、もしくは部分不飽和であって、0、または0、1もしくは2個のN原子であるEヘテロ原子を含んでいてよく、その環は1または2個の-O-G-(J)_m基（ここで、少なくとも1つのJはOH、および適宜、「アルキル」、「アリアル」または「ヘテロアリアル」において記載された他の置換基、例えばアルキルおよび/またはOHである）で置換されている、

20

ことが望ましい。

【0 0 4 2】

上記の基は本明細書に示されるとおり置換され得る。

【0 0 4 3】

本発明の式Iの化合物の様々な基の例を以下に記載する：

【化 2 1】

A

はフェニレンまたはピリジニルであり；

30

Zは、

(1) 各々が：

a) ハロゲン、例えばCl、Br、またはF、

b) アルキル、例えば CH_3 、 C_2H_5 または $i-C_3H_7$ 、

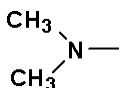
c) アルコキシ、例えば CH_3O 、

d) ポリハロアルキル、例えば CF_3 、

e) ポリハロアルコキシ、例えば CF_3O 、

f) アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、例えば

【化 2 2】



40

g) アルキルチオ、例えば CH_3S 、

h) OH、

i) エステル、例えば $-COOCH_3$ 、または、

j) アリアル、例えばフェニル、

で適宜置換されているアリアル（例えばフェニルまたはナフチル）、

(2) 単環式ヘテロアリアル、例えば、

a) ピリジニル、

b) ピラジニル、または、

50

c) ピリミジニル、

a)、b)もしくはc)の各々はアルキル（例えばメチル）、ポリハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）、ハロゲン（例えばClもしくはF）またはアルコキシ（例えばCH₃O）で適宜置換されている；

(3) ハロ（例えばF、Cl）、アルコキシ（例えばCH₃O）で適宜置換されたベンゾチアゾール、

(4) ハロ（例えばCl）で適宜置換されたベンゾオキサゾール、

(5) ベンゾイミダゾール、

(6) アリール（例えばフェニル）およびアルキル（例えばt-C₄H₉）で適宜置換されたチアゾール、

(7) インダニル、

(8) CF₃で適宜置換されたキノリニル、または、

(9) イミダゾリジニル、

であり；および/または、

Yは結合またはアルキレン（例えばメチレン、エチレンもしくはプロピレン）であり；および/または、

XはS、O、SO、またはSO₂であり；および/または、

Jは、

(1) H、

(2) -CO-NR^{5a}R⁶（式中、R^{5a}およびR⁶はそれらが結合するNと一緒になってピロリジニル環を形成する）、

(3) OH、

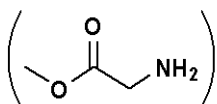
(4) COOH、

(5) COOアルキル、例えばCOOCH₃、

(6) SO₂R⁷、例えばSO₂C₂H₅、または、

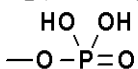
(7) プロドラッグエステル、例えばグリシン

【化 2 3】



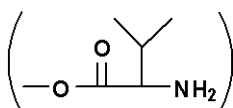
ホスフェート PO₄ (

【化 2 4】



および対応するそのNa塩)、およびバリン

【化 2 5】

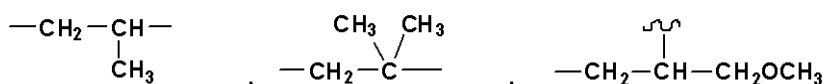


であり；および/または、

mは1または2であり；および/または、

GはCH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、

【化 2 6】



シクロアルキル（例えば

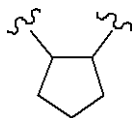
10

20

30

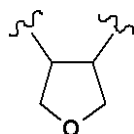
40

【化 2 7】



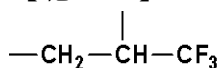
)、シクロアルコキシ (例えば

【化 2 8】



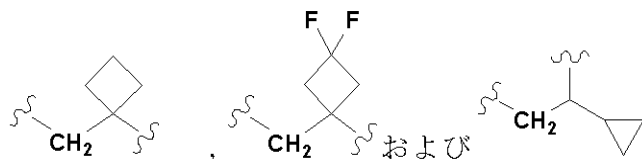
)、

【化 2 9】



またはアルキルシクロアルキル (例えば

【化 3 0】



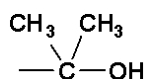
) であり; および/または、

Eは0であり; および/または、

R³はH、アルコキシ (例えばCH₃O)、ヒドロキシアルキル (例えばHOCH₂CH₂-)、アルキル (例えばCH₃もしくはC₂H₅)、ハロ (例えばFもしくはCl)、CN、またはヒドロキシアルコキシ (例えばHOCH₂CH₂O-) であり; および/または、

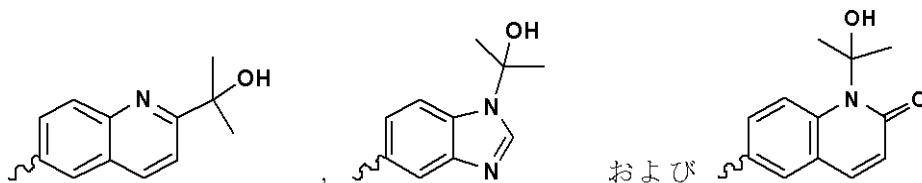
R²および R³は適宜一緒になって、ヒドロキシアルキル (例えば

【化 3 1】



) で適宜置換された、1 または 2 個のN原子を含む、5-または6-員の不飽和環または芳香環 (例えば、

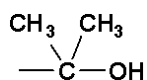
【化 3 2】



) を形成することができるか、

あるいは、R²およびR³は適宜一緒になって、6-員の飽和、不飽和もしくは部分飽和のO-含有環 (該環は、ヒドロキシアルキル (例えば

【化 3 3】



)、アルキル (例えばCH₃) およびOHで適宜置換されていてよい)、例えば

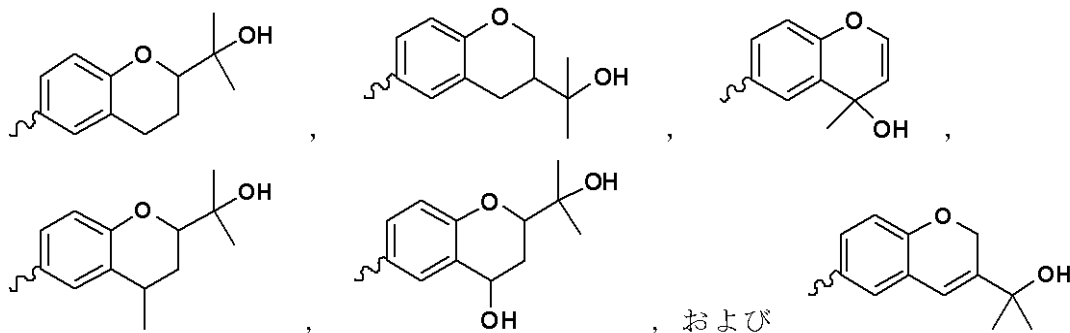
10

20

30

40

【化 3 4】



10

を形成することができ；および/または、

R^8 はH、ハロ（例えばFおよびCl）、またはアルキル（例えばメチル）であり；および/または、

R^9 はHである。

【0044】

本発明の式Iの化合物のさらなる実施態様において、 $X = O$ 、および

【化 3 5】

A

20

はフェニレンまたはピリジニルである。別の実施態様において、 $X = S$ 、および

【化 3 6】

A

はフェニレンである。

【0045】

本発明の式Iのさらなる実施態様において、Yは結合である。またさらなる実施態様において、Yはメチレン、エチレン、またはプロピレンである。さらに、Yにおける該アルキル鎖またはアルキル部分は、Zのオルト-位に結合して二環部分を形成し得る。この実施態様において、該二環部分は、Zがフェニルである場合、好ましくは1-インダニルまたは2-インダニルである。

30

【0046】

さらなる実施態様において、Zは、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリル、好ましくはフェニルまたはピリジニルから選択される。

【0047】

さらにまた、 R^5 および R^6 が一緒になって4-、5-または6-員環状アミンを形成する実施態様において、この要素は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピペラジニルからなる群から選択されることが好ましい。

【0048】

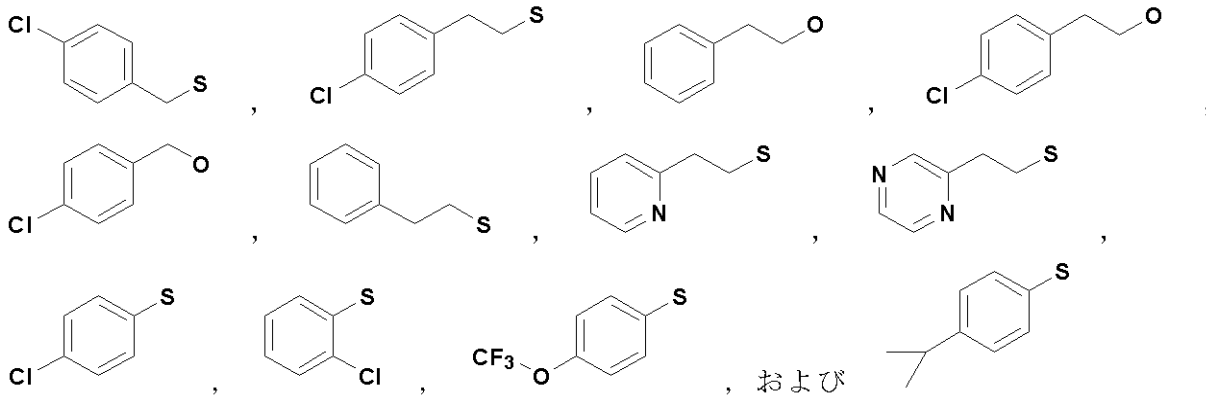
R^3 が C_1 - C_6 アルコキシである実施態様もまた好ましい。とりわけ、 R^3 が C_1 - C_3 アルコキシまたは C_1 - C_3 アルキルである態様が好ましい。さらにより好ましくは、 R^3 はメトキシまたはメチルである。

40

【0049】

本発明の一実施態様において、 R^1 は、式：

【化 3 7】



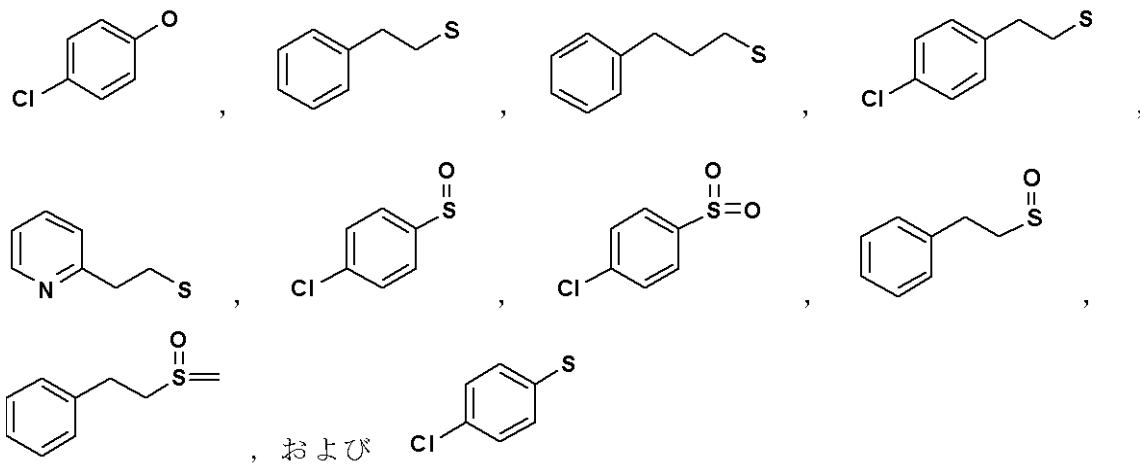
10

からなる群から選択され得る。

【0050】

式Iにおいて、 R^2 は-0-2-ヒドロキシ-プロパンであり、 R^3 はメトキシであり、 R^1 は式：

【化 3 8】



20

からなる群から選択されることもまた望ましい。

【0051】

本発明の別の実施態様において、

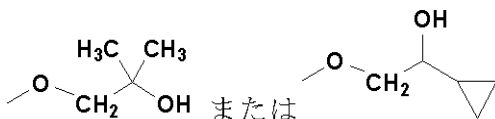
【化 3 9】



はフェニレンであり；

R^2 は

【化 4 0】

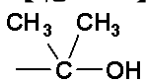


40

であるか；または、

R^2 および R^3 は適宜一緒になって、ヒドロキシアルキル（例えば

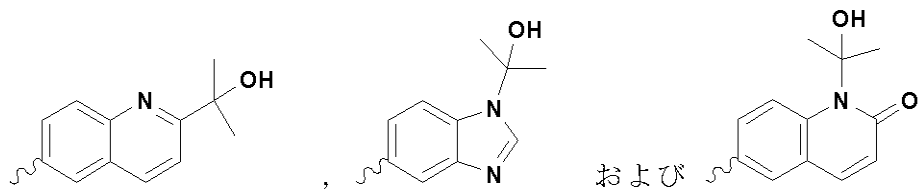
【化 4 1】



）で適宜置換された、1または2個のN原子を含有する、5-または6-員の不飽和環または芳香環、例えば

50

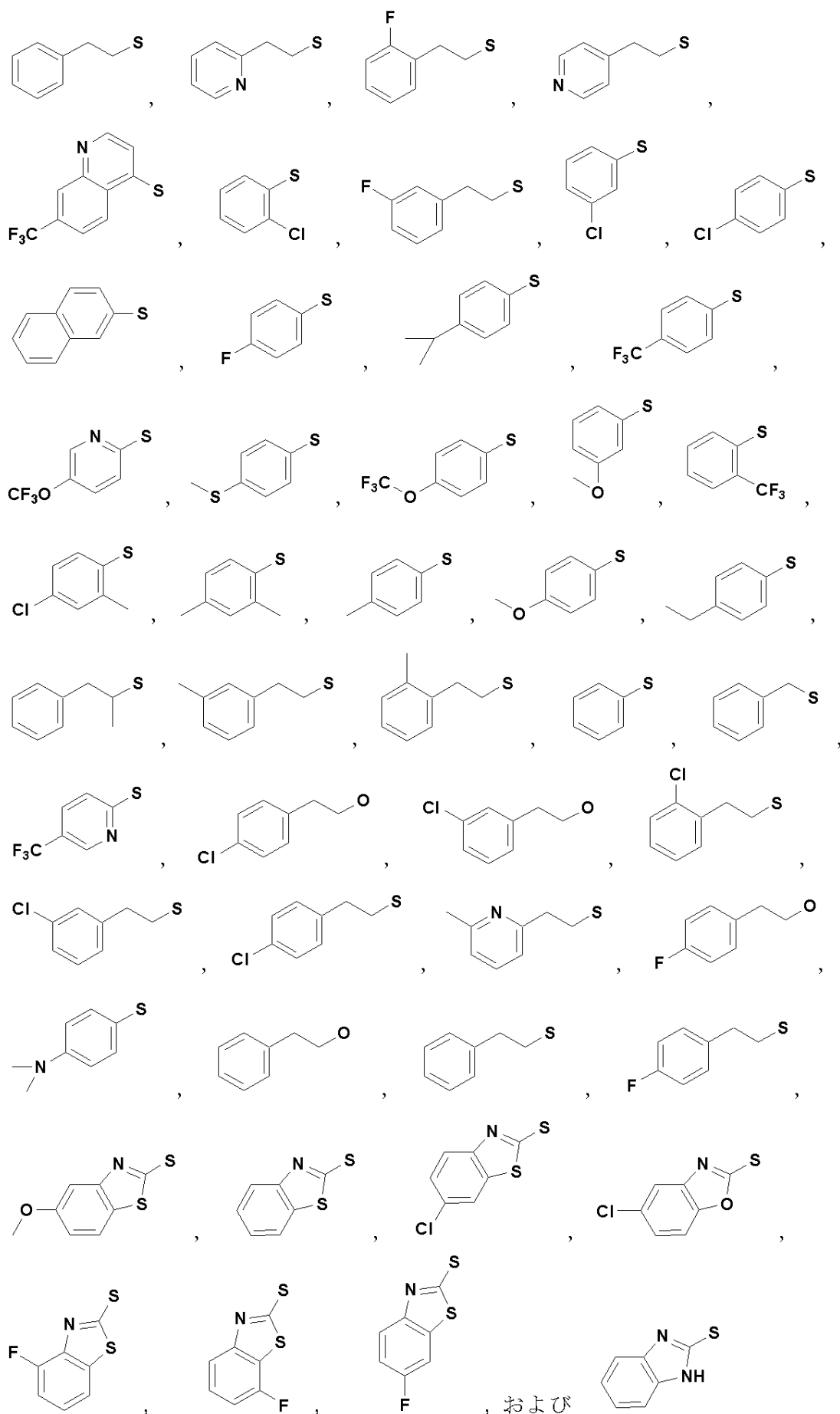
【化 4 2】



を形成することができ；そして、

R^3 はメトキシまたはメチルであり、そして R^1 は式：

【化 4 3】



10

20

30

40

からなる群から選択される、

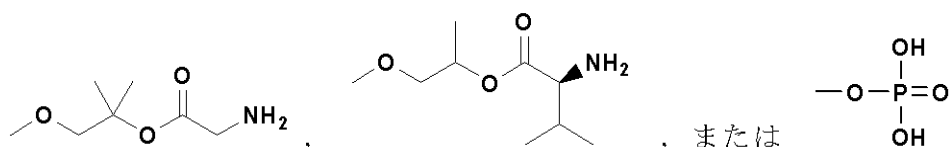
50

ことが望ましい。

【 0 0 5 2 】

式Iにおいて、

R²がE-G-ヒドロキシル-プロドラッグ、またはより好ましくは、
【化44】



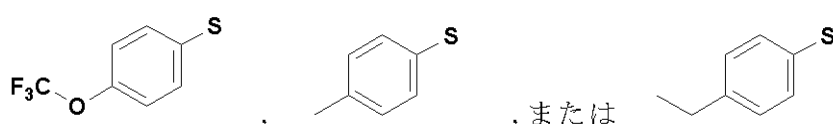
10

であり；

R^3 がメトキシであり; そして、

 $\mathbb{R}^1$ が、

【化 4 5】



20

から選択される、

以降に記載のプロドラッグの実施態様もまた望ましい。

【 0 0 5 3 】

式：

【化 4 6】

A

がフェニレンであり；

R^1 が Z-Y-X- であり、ここで、

X は S であり、

Yは1から3個の炭素数のアルキル鎖または結合であり、

Zはヘテロアリールまたはフェニルであり、

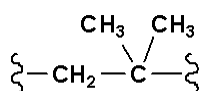
各々のZはCF₃、CF₃O、またはハロで適宜置換されており；

R^2 が -E-G-J であり、ここで、

Eは0であり、

Gは低級アルキル（例えば

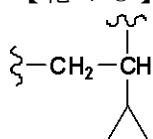
【化 4 7】



30

) またはアルキルシクロアルキル (例えば

【化 4 8】



) であり、そして、

JはOHであり；

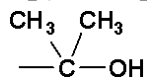
R^3 がH、アルコキシ（例えば CH_3O ）、またはアルキル（例えば CH_3 ）であり；

R⁸およびR⁹が独立して、HまたはCH₃であり；そして、

R^2 および R^3 が適宜一緒になって、ヒドロキシアルキル（例えば

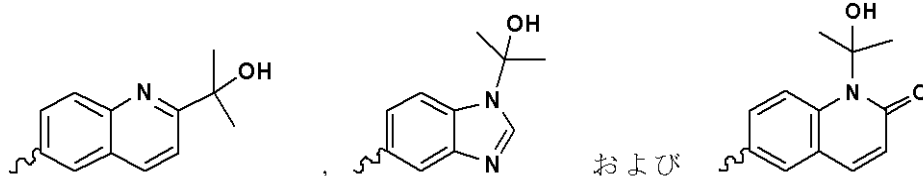
50

【化 4 9】



)で適宜置換された、1または2個のN原子を含有する、5-または6-員の不飽和環または芳香環、例えば、

【化 5 0】



10

を形成することができる、
式Iの化合物もまた望ましい。

【0 0 5 4】

さらにより好ましい式Iの化合物において、

【化 5 1】



20

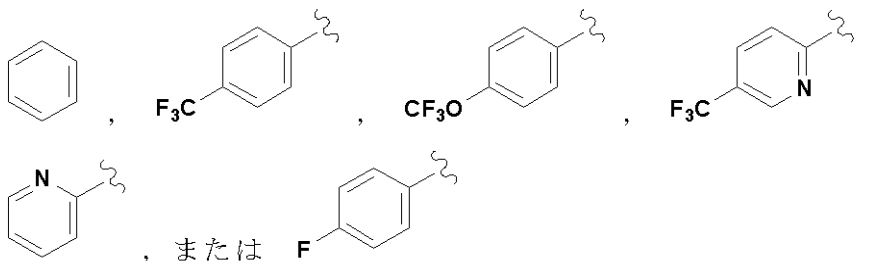
はフェニレンであり；

XはSであり；

Yは結合または(CH₂)₂であり；

Zは、

【化 5 2】

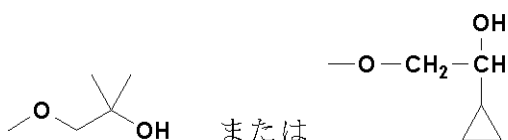


30

であり；

E-G-Jは

【化 5 3】



40

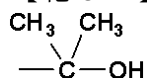
であり；

R³はCH₃OまたはCH₃であり；

R⁸およびR⁹は各々Hであり；そして、

R²およびR³は適宜一緒になって、ヒドロキシアルキル（例えば

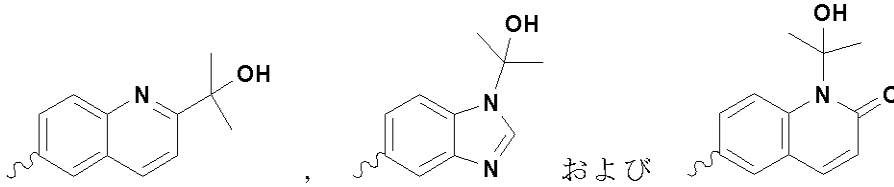
【化 5 4】



)で適宜置換された、1または2個のN原子を含有する、5-または6-員の不飽和または芳香環、例えば、

50

【化 5 5】

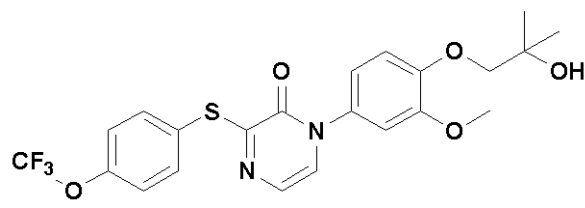
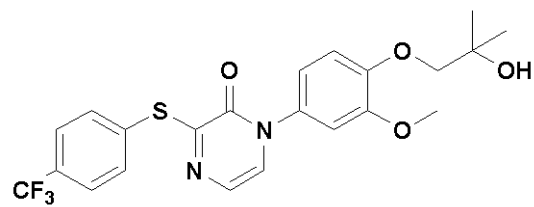


を形成することができる。

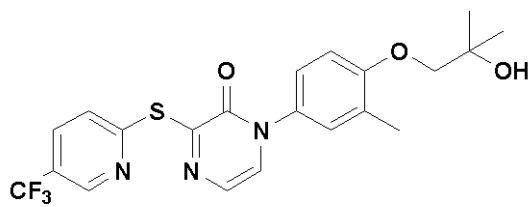
【 0 0 5 5】

本発明のいくつかの好ましい化合物としては、以下：

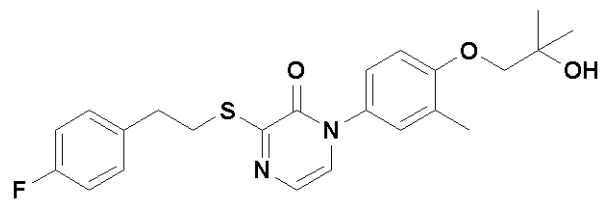
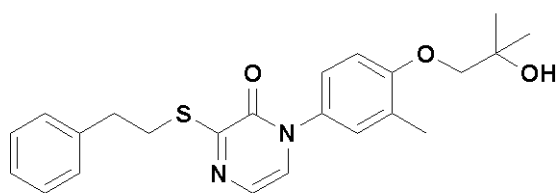
【化 5 6】



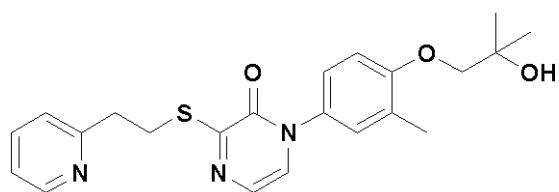
10



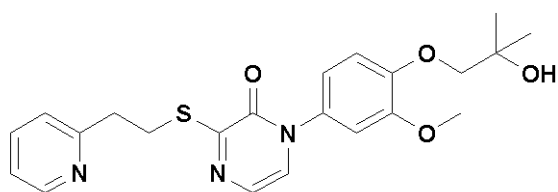
20



30



,または



40

が挙げられる。

【0056】

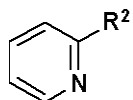
式：

【化 5 7】

A

が

【化 5 8】



であり;

R^1 がZ-Y-X-であり、ここで、

XはSであり、

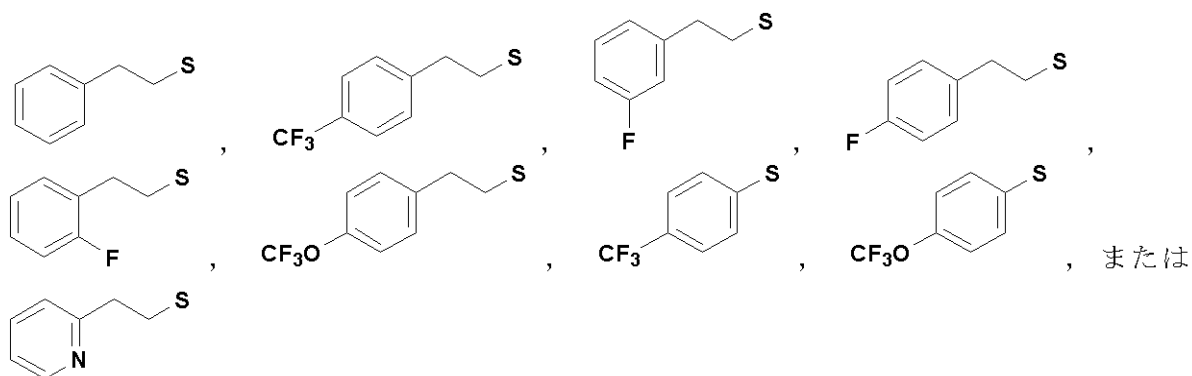
Yは1から3個の炭素のアルキル鎖（例えば $(CH_2)_2$ ）または結合であり、

Zはヘテロアリアル（例えば2-ピリジルまたはフェニル）であり、

各々のZは CF_3 、 CF_3O 、またはハロ（例えばF）で適宜置換されており、
これにより、 R^1 は:

10

【化 5 9】



20

から選択することができ;

R^2 が-E-G-Jであり、ここで、

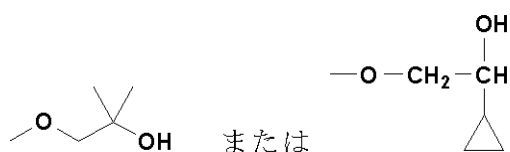
EはOであり、

Gは低級アルキルまたはアルキルシクロアルキルであり、そして、

JはOHであり、

例えば、 R^2 は

【化 6 0】



30

であり;

R^3 がアルコキシ（例えば CH_3O ）、アルキル（例えば CH_3 ）、またはハロ（例えばCl）であり; そして、

R^8 および R^9 が独立して、Hまたは CH_3 である、
式Iの化合物もまた望ましい。

40

【0 0 5 7】

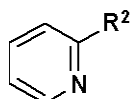
さらにより望ましい式Iの化合物において、

【化 6 1】



は、

【化 6 2】



であり;

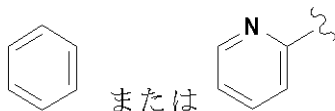
50

XはSであり；

Yは結合または(CH₂)₂であり；

Zは、

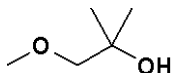
【化 6 3】



であり；

E-G-Jは、

【化 6 4】



であり；そして、

R³はCH₃、HまたはClである。

【0058】

(製造方法)

本明細書に記載の様々な実施態様による式Iの化合物は、以下の非限定的な反応スキームおよびその説明、ならびに当業者により使用され得る関連公開文献の方法に示されるとおり、製造することができる。

【0059】

以下のスキーム1は、式Iの化合物の合成における一般的な反応順序を表す。

【0060】

R¹がZ-Y-OまたはZ-Y-SであってR²が第三級アルコールを含まない式Iの化合物は、溶媒（例えばTHF）中で式IIの化合物を式IIIの化合物のアルカリ金属塩（例えばNa⁺もしくはK⁺）と縮合させることにより、製造することができる。式IIIの化合物のアルカリ塩は、N₂またはArの不活性雰囲気下で、溶媒（例えばTHF）中のNaHまたはKHの攪拌した分散液に式IIIの化合物を添加することにより、予め製造した。式IIの化合物は、溶媒（例えばDMF）中で式IVの化合物を塩化チオニルで処理することにより、製造できる。式IIIの化合物は市販されているか、あるいは当業者により容易に製造され得る。

【0061】

別法として、R¹がZ-Y-O、Z-Y-SまたはZ-Y-NR⁴Hである式Iの化合物の一般的な合成には、式IVの化合物と式IIIの化合物を、活性化剤としてベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロボレート(PyBOP)、DMAPおよびヒンダード(hindered)アミン（例えばEt(iPr)₂N）を含む溶媒（例えばDMF）中で攪拌して縮合させることが必要である。当業者により、他の活性化剤が用いられ得る。

【0062】

式IVの化合物は、式Vの化合物を、HOAc/TFAの1:1.1混合液中、マイクロ波において120-150℃に加熱することにより製造できる。式Vの化合物は、式VIの化合物を、溶媒（例えばEtOAc）中で2,2-ジメトキシエチルアミンと共に攪拌することにより製造できる。式VIの化合物は、弱塩基（例えば炭酸カリウム）を含むEtOAcと水の混合液中において、式VIIの化合物をエチルオキサリクロリドで処理することにより製造できる。式VIIの化合物は市販されているか、あるいは米国特許第11/586,255号に記載の通り製造することができる。

【0063】

R¹がZ-Y-SOまたはZ-Y-SO₂である式Iの化合物は、R¹がZ-Y-Sである式Iの化合物を、溶媒（例えばCH₂Cl₂）中で、1または2当量の酸化剤（例えばm-クロロ過安息香酸）を用いて処理することにより製造できる。

10

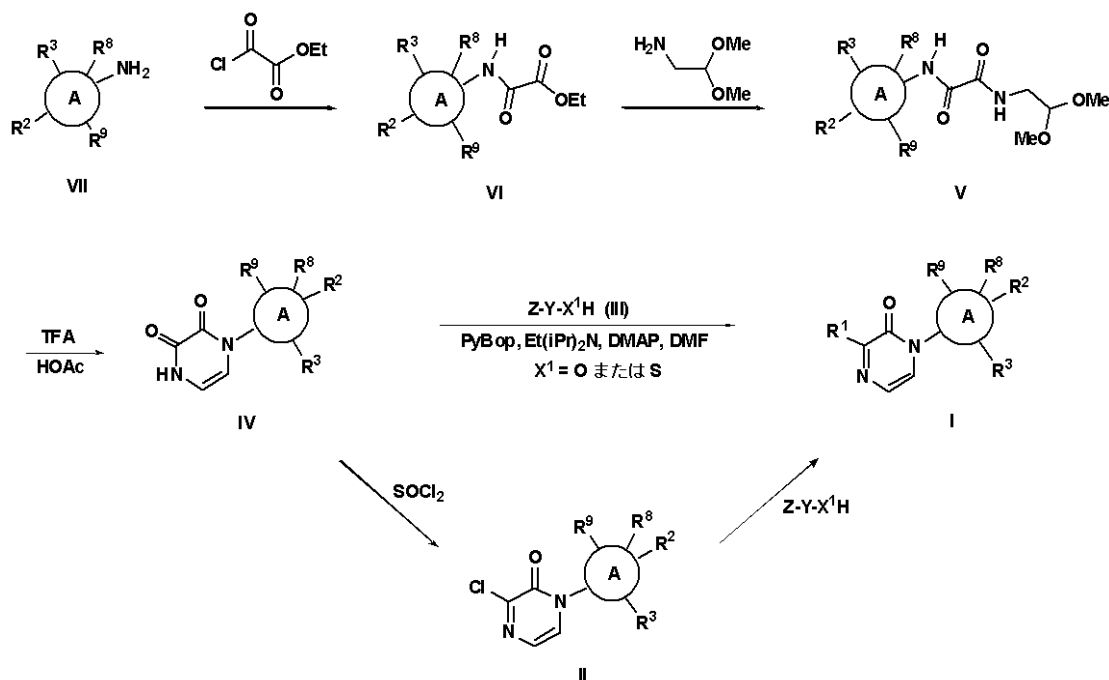
20

30

40

【化 6 5】

スキーム 1



10

20

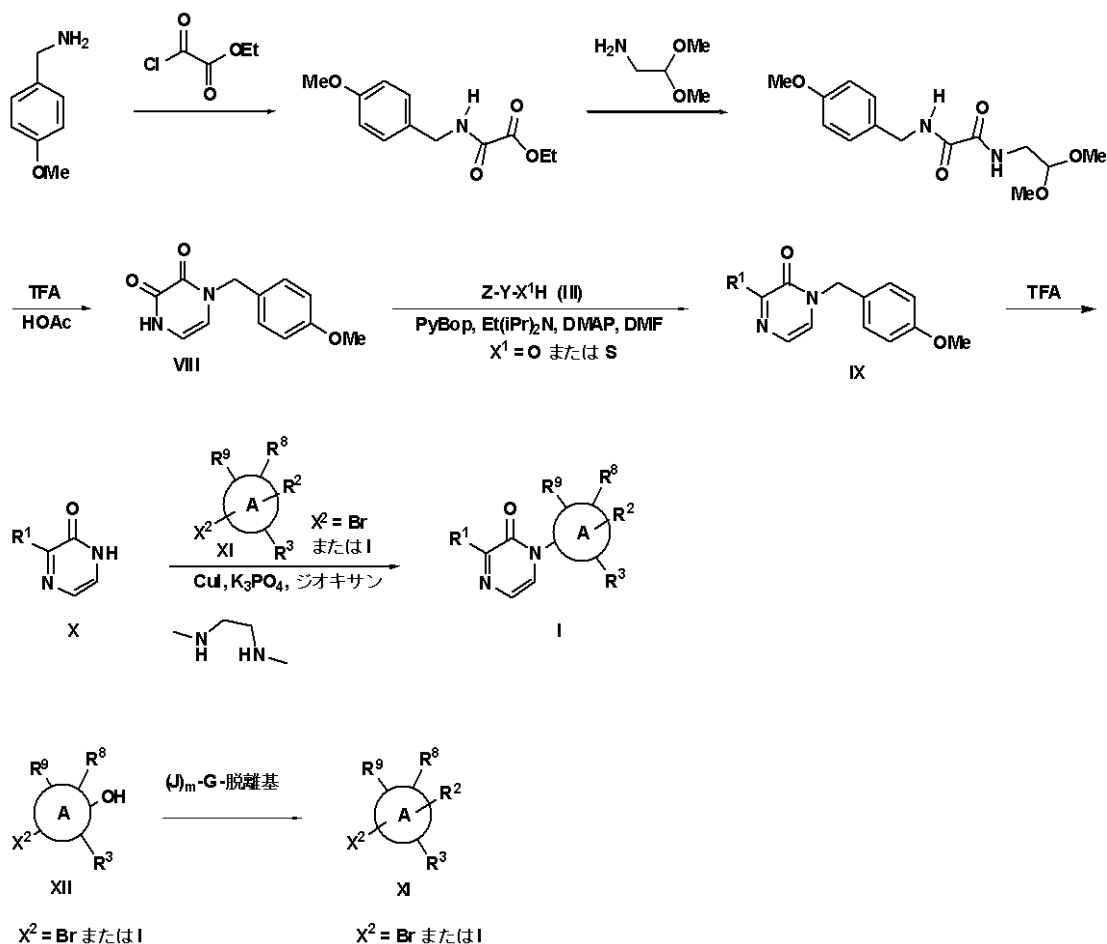
【0064】

別法として、式Iの化合物は、スキーム2に概説する通り、リン酸三カリウム (potassium tribasic phosphate) およびキレート剤 (例えばN-メチル、N'-メチルエチレンジアミン) と共に銅 (I) 塩 (例えばヨウ化銅 (I)) を含有する溶媒 (例えばジオキサン) 中において、式XIのアリールハライドまたはアリールエーゼドと共に式Xの化合物を加熱することによる式Xの化合物のCu触媒アリール化により、製造できる。式Xの化合物は、TFA中で式IXの化合物を加熱することにより製造できる。式IXの化合物は、式VIIIの化合物と式IIIの化合物を、活性化剤としてベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロボレート (PyBOP)、DMAPおよびヒンダードアミン (例えばEt(iPr)₂N) を含む溶媒 (例えばDMF) 中で攪拌して縮合させることにより製造できる。式VIIIの化合物は、スキーム1に記載の化学を用いてp-メトキシベンジルアミンから容易に得られる。式XIのアリールハライドは、対応する市販のハロゲン化フェノールのアルキル化によって、当業者により容易に製造される。

30

【化 6 6】

スキーム 2



【0065】

式Iの化合物の他の製造方法も本発明の範囲内である。

【0066】

プロドラッグ、塩、エステルおよび立体異性体

本発明の化合物には、「プロドラッグ」もまた含まれる。本明細書で用いられる用語「プロドラッグ」は、用語「プロドラッグエステル」および用語「プロドラッグエーテル」の両方を包含する。本明細書で用いられる用語「プロドラッグエステル」には、当業者に公知の、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエート、アミノ酸エステル、ホスフェート、ハーフエステル（例えばマロネート、スクシネートまたはグルタレート）などを製造する方法を用いて、式Iの化合物の1個以上のヒドロキシルをアルキル、アルコキシもしくはアリール置換アシル化剤もしくはリン酸化剤のいずれかと反応させることにより製造されたエステルおよびカーボネートが含まれる。ある実施態様においては、アミノ酸エステルが特に好ましい。

【0067】

そのようなプロドラッグエステルの例としては、

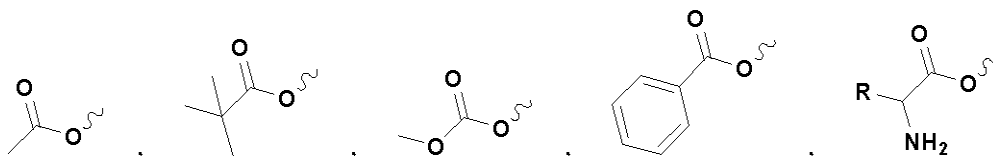
10

20

30

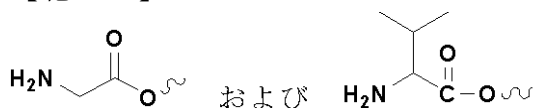
40

【化 6 7】



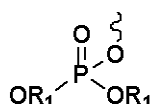
(R = H、またはイソプロピルもしくは他のアルキル基) (例えば、

【化 6 8】



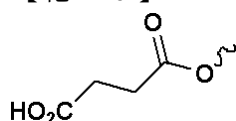
)

【化 6 9】



(式中、R¹はH、またはNaなどのアルカリ金属である)、すなわち、

【化 7 0】

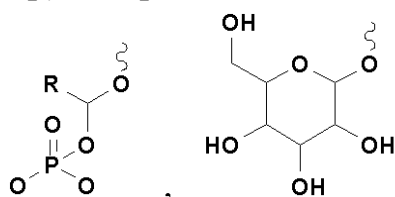


が挙げられる。

【0068】

該用語「プロドラッグエーテル」には、ホスフェートアセタールおよびO-グルコシドの両方が含まれる。そのようなプロドラッグエーテルの代表的な例としては、

【化 7 1】



が挙げられる。

【0069】

式Iの化合物は塩として存在することもでき、それもまた本発明の範囲内である。医薬的に許容される(すなわち、無毒性で、生理学的に許容される)塩が好ましい。式Iの化合物が、例えば、少なくとも1つの塩基性中心を有する場合、それらは酸付加塩を形成することができる。これらは、例えば、鉱酸(例えば硫酸、リン酸(リン酸エステル)またはハロゲン化水素酸)などの強無機酸によってか、1から4個の炭素原子のアルカンカルボン酸(例えば、無置換であるかまたは例えばクロロ酢酸のようなハロゲンにより置換されている酢酸)、飽和または不飽和のジカルボン酸(例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸もしくはテレフタル酸)、ヒドロキシカルボン酸(例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸もしくはクエン酸)、アミノ酸(例えばアスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、バリン、リジンもしくはアルギニン)、または安息香酸といった有機カルボン酸によってか、あるいは無置換であるか例えばハロゲンにより置換されている(C₁-C₄)アルキルまたはアリールスルホン酸(例えばメチルもしくはp-トルエン-スルホン酸)などの有機スルホン酸によって形成される。対応する酸付加塩はまた、必要に応じ、さらなる存在する塩基性中心を有して形成することができる。少なくとも1つの酸性基(例えばCOOH)を有する式Iの化合物もまた、塩基と塩を形成

10

20

30

40

50

することができる。塩基との適切な塩は、例えば、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩などの金属塩（例えばナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩）、あるいはアンモニアまたはモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジもしくはトリ-低級アルキルアミン（例えばエチル、tert-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルもしくはジメチル-プロピルアミン）、またはモノ、ジもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えばモノ、ジもしくはトリエタノールアミン）などの有機アミンとの塩である。対応する内部塩がさらに形成され得る。医薬的な使用には適切でないが、例えば、式Iの遊離化合物またはそれらの医薬的に許容される塩の単離または精製に用いることができる塩もまた含まれる。

【0070】

塩基性基を含む式Iの化合物の好ましい塩としては、一塩酸塩（monohydrochloride）、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、硝酸塩または酢酸塩が挙げられる。

【0071】

酸性基を含む式Iの化合物の好ましい塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩およびマグネシウム塩、並びに医薬的に許容される有機アミン塩が挙げられる。

【0072】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかであると意図される。本発明の化合物は、R置換基のうちのいずれか1つを含有するいずれかの炭素原子に、不斉中心を有することができる。従って、式Iの化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの形態、またはそれらの混合物として存在することができる。該製造方法には、出発物質としてラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを用いることができる。ジアステレオマーもしくはエナンチオマーの生成物を製造する場合、それらは、通常の方法、例えばクロマトグラフィーもしくは分別結晶により分離することができる。

【0073】

（有用性）

本発明の化合物は、限定はされないが、代謝障害および摂食障害ならびに代謝障害に関連する症状（例えば、肥満症、糖尿病、動脈硬化症、高血圧症、多嚢胞性卵巣疾患、循環器疾患、変形性関節症、皮膚科疾患、グルコース止血障害（impaired glucose hemostasis）、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、胆石症（cholelithiasis）、脂質異常症の症状（dyslipidemic conditions）、神経性過食症および心因性摂食障害）；睡眠障害；ならびに精神疾患（例えばうつ病、不安症、統合失調症、薬物乱用、認知亢進（cognition-enhancement）およびパーキンソン病）を含む、様々な症状および障害の治療のために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【0074】

本発明に記載の化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、タクリン）、ムスカリン受容体-1アゴニスト（例えば、ミラメリン）、ニコチンアゴニスト、グルタミン酸受容体（AMPAおよびNMDA）モジュレーター、および向知性薬（例えば、ピラセタム、レベチラセタム）のような認知増強薬（cognition-enhancing agent）の効果を高めるために用いられ得る。本発明の化合物と組み合わせて用いるアルツハイマー病および認知障害のための適切な治療薬（therapies）の例としては、ドネペジル、タクリン、レバスタグライン（revastigraïne）、5HT₆、 γ セクレターゼ阻害剤、 β セクレターゼ阻害剤、SKチャネル遮断薬、Maxi-K遮断薬、およびKCNQs遮断薬が挙げられる。

【0075】

本発明に記載の化合物は、パーキンソン病の治療に用いられる薬剤の効果を高めるために用いられ得る。パーキンソン病の治療に用いられる薬剤の例としては：OMT阻害剤を伴うもしくは伴わないレバドパ（levodopa）、抗グルタミン酸薬（アマンタジン、リルゾール）、 α -2アドレナリンアンタゴニスト（例えばイダゾキサソ）、オピエートアンタゴニスト（例えばナルトレキソン）、他のドーパミンアゴニストまたはトランスポーターモジュレーター（例えばロピニロール、またはプラミペキソール）、あるいは神経栄養因子（

10

20

30

40

50

例えばグリア由来神経栄養因子(GDNF))が挙げられる。

【0076】

(医薬の組み合わせ)

本発明は、治療上有効な量の式Iの化合物のうち少なくとも1つを、単独でまたは医薬担体もしくは希釈剤と組み合わせて、活性成分として含有する医薬組成物をその範囲に包含する。適宜、本発明の化合物を、単独で、前述の疾患の治療において有用な他の適切な治療薬：抗肥満薬；抗糖尿病薬、食欲抑制薬；コレステロール/脂質低下薬、HDL増加薬、認知増強薬、神経変性の治療に用いられる薬剤、呼吸器疾患の治療に用いられる薬剤、腸疾患の治療に用いられる薬剤、抗炎症薬；抗不安薬；抗うつ薬；抗高血圧薬；強心配糖体；および抗腫瘍薬などと組み合わせて用いることができる。

10

【0077】

そのような他の治療薬は、本発明に従って、メラニン凝集ホルモン受容体(MCHR)アンタゴニストの投与の前、同時、後に投与してもよい。

【0078】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗肥満薬の例としては、メラノコルチン受容体(MC4R)アゴニスト、カンナビノイド受容体モジュレーター、成長ホルモン分泌促進因子受容体(GHSR)アンタゴニスト、ガラニン受容体モジュレーター、オレキシンアンタゴニスト、CCKアゴニスト、GLP-1アゴニスト、および他のプレ-プログルカゴン-由来ペプチド：NPY1もしくはNPY5アンタゴニスト、NPY2およびNPY4モジュレーター、コルチコトロピン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体-3(H3)モジュレーター、aP2阻害剤、PPAR γ モジュレーター、PPAR λ モジュレーター、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤、11- β -HSD-1阻害剤、アディノペクチン受容体モジュレーター； β 3アドレナリンアゴニスト、例えばAJ9677(武田/大日本)、L750355(Merck)、またはCP331648(Pfizer)あるいは米国特許第5,541,204号、第5,770,615号、第5,491,134号、第5,776,983号および第5,488,064号に開示の他の公知の β 3アゴニスト、甲状腺受容体 β モジュレーター、例えばWO 97/21993(U. Cal SF)、WO 99/00353(KaroBio)およびWO 00/039077(KaroBio)に開示の甲状腺受容体リガンド、リパーゼ阻害剤、例えばオーリスタットまたはATL-962(Alizyme)、セロトニン受容体アゴニスト(例えば、BVT-933(Biovitrum))、モノアミン再取り込み阻害剤もしくは放出剤、例えばフェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロルフェンテルミン、クロホレックス(cloforex)、クロルテルミン(clortermine)、ピシロレックス(picilorex)、シブトラミン、デキサンフェタミン(dexamphetamine)、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドール、食欲低下薬、例えばトピラメート(Johnson & Johnson)、CNTF(毛様体神経栄養因子)/アクソカイン(Axokine)(登録商標)(Regeneron)、BDNF(脳由来神経栄養因子)、レプチンおよびレプチン受容体モジュレーター、あるいはカンナビノイド-1受容体アンタゴニスト、例えばSR-141716(Sanofi)またはSLV-319(Solvay)が挙げられる。

20

30

【0079】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗糖尿病薬の例としては：インスリン分泌促進薬またはインスリン抵抗性改善薬が挙げられ、それには、ビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、PPAR γ アゴニスト(例えばチアゾリジンジオン)、PPAR α アゴニスト(例えばフィブリン酸誘導体)、PPAR δ アンタゴニストもしくはアゴニスト、PPAR α/γ デュアルアゴニスト、11- β -HSD-1阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP4)阻害剤(サクサグリブチンなど)、SGLT2阻害剤(ダパグリフロジン(dapagliflozin)およびセルグリフロジン(sergliflozin)など)、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、および/またはメリグリチニド、並びにインスリン、および/またはグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、GLP-1アゴニスト、インクレチンモジュレーター、AMPキナーゼ活性化薬、グルココルチコイドの(glucocortical)アンタゴニスト、フルクトースビス1,6-ホスファターゼ(fructose bis 1,6-phosphatase)阻害剤、グルコキナーゼ阻害剤および/またはPTP-1B阻害剤(タンパク質チロシンホスファターゼ-1B阻害剤)が含まれ得る。

40

50

【0080】

該抗糖尿病薬は、経口抗高血糖薬、好ましくはメトホルミンまたはフェンホルミンのようなビグアナイド、またはその塩、好ましくはメトホルミンHClであり得る。該抗糖尿病薬がビグアナイドである場合、本発明の化合物は、ビグアナイドに対して約0.001:1~約10:1、好ましくは約0.01:1~約5:1の範囲内の重量比で用いられ得る。

【0081】

該抗糖尿病薬はまた、好ましくは、グリブリド(グリベンクラミドとしても知られる)、グリメピリド(米国特許第4,379,785号に開示)、グリピジド、グリクラジドまたはクロルプロバミドのようなスルホニル尿素、 β -細胞のATP依存性チャンネルに作用する他の公知のスルホニル尿素または他の抗高血糖薬であってもよく、グリブリドおよびグリピジドが好ましく、それらは同一または別個の経口剤形で投与され得る。該経口抗糖尿病薬はまた、アカルボース(米国特許第4,904,769号に開示)またはミグリトール(米国特許第4,639,436号に開示)のようなグルコシダーゼ阻害剤であってもよく、それらは同一または別個の経口剤形で投与され得る。

【0082】

本発明の化合物は、チアゾリジンジオン経口抗糖尿病薬のようなPPAR γ アゴニスト、または他のインスリン抵抗性改善薬(NIDDM患者においてインスリン感受性効果を有する)、例えばロシグリタゾン(SKB)、ピオグリタゾン(武田)、三菱のMCC-555(米国特許第5,594,016号に開示)、Glaxo-WellcomeのGL-262570、エングリタゾン(CP-68722, Pfizer)もしくはダルグリタゾン(CP-86325, Pfizer)、イサグリタゾン(MIT/J&J)、JTT-501(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(三共/WL)、NN-2344(Dr. Reddy/NN)、またはYM-440(山之内)と組み合わせて用いてもよく、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンが好ましい。

【0083】

本発明の化合物はまた、PPAR α / γ デュアルアゴニスト、例えばMK-767/KRP-297 (Merck / キョーリン; Yajima, K. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 284:E966-E971 (2003)に記載)、AZ-242 (テサグリタザル; Astra-Zeneca; Ljung, B. et al., J. Lipid Res., 43:1855-1863 (2002)に記載); マルグリタザー (muraglitazar); または米国特許第6,414,002号に記載の化合物とともに用いてもよい。

【0084】

本発明の化合物は、抗高脂血症薬、または動脈硬化症の治療に用いる薬剤と組み合わせて用いてもよい。抗高脂血症薬(hypolipidemic agent)の例はHMG CoA還元酵素阻害剤であり、これには、限定はされないが、米国特許第3,983,140号に開示のメバスタチンと関連化合物、米国特許第4,231,938号に開示のロバスタチン(メビノリン)と関連化合物、米国特許第4,346,227号に開示のようなプラバスタチンと関連化合物、米国特許第4,448,784号および第4,450,171号に開示のシンバスタチンと関連化合物が含まれる。本明細書で用いられ得る他のHMG CoA還元酵素阻害剤としては、限定はされないが、米国特許第5,354,772号に開示のフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および第5,177,080号に開示のセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、第5,273,995号、第5,385,929号および第5,686,104号に開示のアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示のピタバスタチン(日産/三共のニスバスタチン(NK-104)またはイタバスタチン(itavastatin))、米国特許第5,260,440号に開示の塩野義-Astra/Zeneca ロスバスタチン(visastatin (ZD-4522))、および米国特許第5,753,675号に開示の関連するスタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示のメバロノラクトン誘導体のピラゾールアナログ、PCT出願WO 86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデンアナログ、米国特許第4,647,576号に開示の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンとその誘導体、SearleのSC-45355(3-置換ペンタン二酸誘導体)ジクロロアセテート、PCT出願WO 86/07054に開示のメバロノラクトンのイミダゾールアナログ、フランス特許第2,596,393号に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025号に開示の2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフエン誘導体、米国特許第4,686,237号に開示のメバロノラクトンのナフチルアナログ、米国特許第4,499,289号に開示のようなオクタヒドロナフタレン、欧州特許出願

10

20

30

40

50

第0142146A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケトアナログ、並びに米国特許第5,506,219号および第5,691,322号に開示のキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。さらに、本明細書における使用に適しており、HMG CoA還元酵素の阻害に有用なホスフィン酸化合物は、GB 2205837に開示されている。

【0085】

本明細書における使用に適したスクアレン合成酵素阻害剤としては、限定はされないが、米国特許第5,712,396号に開示の α -ホスホノ-スルホネート、Biller et al., J. Med. Chem., 31, 1869-1871 (1998)により開示のもの(イソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホネートを含む)、並びに、例えば米国特許第4,871,721号および第4,924,024号およびBiller, S.A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996)に開示の他の公知のスクアレン合成酵素阻害剤が挙げられる。

10

【0086】

さらに、本明細書における使用に適した他のスクアレン合成酵素阻害剤として、Ortiz de Montellano, P. et al., J. Med. Chem., 20:243-249 (1977)により開示のテルペノイドピロホスフェート、Corey et al., J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976)により開示のファルネシルジホスフェートアナログAおよびプレスクアレンピロホスフェート(PSQ-PP)アナログ、McClard, R.W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109:5544 (1987)により報告されたホスフィニルホスホネート、およびCapson, T.L., Ph.D., dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem., U. of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summaryにより報告されたシクロプロパンが挙げられる。

20

【0087】

本明細書における使用に適した他の抗高脂血症薬として、限定はされないが、フィブリン酸誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなど、プロブコールおよび米国特許第3,674,836号に開示の関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが好ましい)、胆汁酸捕捉剤(sequesterant)、例えばコレスチラミン、コレスチポールおよびDEAE-セファデックス(SECHOLEX, POLICEXIDE)およびコレスタゲル(cholestagel)(三共/Geltex)、並びにリポスタビル(Rhone-Poulenc)、エーザイE-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスチグマスタニルホスホリルコリン(istigmastanylphosphorylcholine)(SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬)、味の素AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546(二置換ウレア誘導体)、ニコチン酸(ナイアシン)、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第4,759,923号に開示のようなポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、四級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)および米国特許第4,027,009号に開示のようなイオネン、並びに他の公知の血清コレステロール低下薬が挙げられる。

30

【0088】

他の抗高脂血症薬は、例えばDrugs of the Future, 24:9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, CL-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Cardiovasc. Drug Rev., 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Curr. Med. Chem., 1(3):204

40

50

-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995)に開示のもの、またはTS-962(大正製薬株式会社)、ならびにF-1394、CS-505、F-12511、HL-004、K-10085およびYIC-C8-434などといったACAT阻害剤(抗アテローム性動脈硬化活性も有する)であってよい。

【0089】

抗高脂血症薬は、MD-700 (大正製薬株式会社)およびLY295427(Eli Lilly)のようなLDL受容体活性の上方制御剤であり得る。該抗高脂血症薬は、コレステロール吸収阻害剤、好ましくはSchering-PloughのSCH48461(エゼチミブ)並びにAtherosclerosis, 115:45-63 (1995)およびJ. Med. Chem., 41:973 (1998)に開示のものであり得る。

【0090】

他の脂質薬 (lipid agent) または脂質調節薬は、コレステリル転送タンパク阻害剤(CE TP)、例えば、PfizerのCP-529,414、並びにWO/0038722とEP 818448 (Bayer)およびEP 992 496に開示のもの、およびPharmaciaのSC-744とSC-795、並びにCETi-1およびJTT-705であり得る。

【0091】

該抗高脂血症薬は、Drugs of the Future, 24:425-430 (1999)に開示のような回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤であり得る。本発明の組み合わせで用いられ得るATPクエン酸リアーゼ阻害剤としては、例えば米国特許第5,447,954号に開示のものが挙げられ得る。

【0092】

他の脂質薬としてはまた、WO 00/30665に開示のようなフィトエストロゲン化合物 (単離された大豆タンパク質、大豆タンパク質濃縮物または大豆粉を含む)、並びに、イソフラボン (ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテインもしくはエコールなど)、またはWO 2 000/015201に開示のフィトステロール、フィスタノールもしくはトコトリエノール); EP 675714に開示のようなβ-ラクタムコレステロール吸収阻害剤; HDL上方制御剤、例えばLXRアゴニスト、PPARα-アゴニストおよび/またはFXRアゴニスト; EP 1022272に開示のようなLDL異化促進剤; DE 19622222に開示のようなナトリウム-プロトン交換阻害剤; 米国特許第5,698,527号およびGB 2304106に開示のようなLDL受容体インデューサーまたはステロイド配糖体; WO 94/15592に開示の、β-カロテン、アスコルビン酸、α-トコフェロールまたはレチノール並びにビタミンCのような抗酸化剤、および葉酸、葉酸塩 (folate)、ビタミンB6、ビタミンB12およびビタミンEなどの抗ホモシステイン剤; WO 97/35576に開示のイソニアジド; WO 97/48701に開示のコレステロール吸収阻害剤、HMG-CoA合成酵素阻害剤、またはラノステロールデメチラーゼ阻害剤; 脂質異常症の治療のためのPPARδアゴニスト; あるいはWO 2000/050574に開示のステロール調節エレメント結合タンパク質-I (SREBP-1)、例えば、セラミドのようなスフィンゴ脂質、または中性スフィンゴミエリナーゼ (neutral sphingomyelinase) (N-SMase)もしくはそのフラグメントが挙げられる。好ましい抗高脂血症薬はプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチン、並びにナイアシンおよび/またはコレスタゲル (cholestagel) である。

【0093】

本発明の化合物はまた、抗高血圧薬と組み合わせるのに適した抗高血圧薬の例としては、βアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬 (L-型および/またはT-型; 例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル (mybefradil))、利尿薬 (例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロルメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン (musoli

10

20

30

40

50

mine)、ブメタニド、トリアムトレン (triamtrenene)、アミロライド、スピノロラクトン)、レニン阻害剤、ACE阻害剤(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル (ceranopril)、シラゾプリル (cilazopril)、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタクスセンタン、アトルセンタン (atrsentan) および米国特許第5,612,359号および第6,043,265号に開示の化合物)、デュアルET/AIIアンタゴニスト(例えば、WO 00/01389に開示の化合物)、中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、バソペプシダーゼ (vasopepsidase) 阻害剤(デュアルNEP-ACE阻害剤)(例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト)、および硝酸薬 (nitrate) が挙げられる。

10

【0094】

MCHR1アンタゴニストはまた、肥満に関連する他の疾患(睡眠障害など)の治療に有用でもあり得る。従って、本発明に記載の化合物は、睡眠障害の治療のための治療薬(therapeutics)と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物と組み合わせて用いられる睡眠障害の治療のための適切な治療薬の例としては、メラトニンアナログ、メラトニン受容体アンタゴニスト、ML 1 B アゴニスト、GABA受容体モジュレーター; NMDA受容体モジュレーター、ヒスタミン-3(H3)受容体モジュレーター、ドーパミンアゴニストおよびオレキシン受容体モジュレーターが挙げられる。

【0095】

MCHR1アンタゴニストは、薬物乱用または嗜癮障害を軽減または改善し得る。従って、カンナビノイド受容体モジュレーターと嗜癮障害の治療に用いられる薬剤との組み合わせは、必要用量を減らし得るか、あるいは現在の嗜癮障害治療薬の効果を向上させ得る。薬物乱用または嗜癮障害の治療に用いられる薬剤の例は: 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、メサドン、ブプレノルフィン、ニコチンおよびブプロピオンである。

20

【0096】

MCHR1アンタゴニストは、不安症またはうつ病を軽減し得る; 従って、本発明に記載の化合物は、抗不安薬または抗うつ薬と組み合わせて用いられ得る。本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗不安薬の例としては、ベンゾジアゼピン(例えば、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼプ酸、ハラゼパムおよびプラゼパム)、5HT1A受容体アゴニスト(例えば、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイブサピロン)、およびコルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニストが挙げられる。

30

【0097】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗うつ薬の類の例としては、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(第三級アミンおよび第二級アミンの三環系)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)(イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、セレギリン)、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害剤(RIMA)(モクロベミド)、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)(ベンラファキシン)、コルチコトロピン放出因子(CRF)受容体アンタゴニスト、 α -アドレノセブターアンタゴニスト、および非定型抗うつ薬(ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジン)が挙げられる。

40

【0098】

MCHR1アンタゴニストと通常の抗精神病薬の組み合わせはまた、精神病または躁病の治療において、症状の軽減を強め得る。さらに、そのような組み合わせは、迅速な症状の軽減を可能にし、抗精神病薬を用いた長期的な治療の必要性を減少させ得る。そのような組み合わせはまた、有効な抗精神病薬の必要用量を減少させ、結果的に、長期的な抗精神病治療の典型的な運動機能障害の発現の可能性を減少させ得る。

【0099】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗精神病薬の例としては、フェノチア

50

ジン(クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジン)、チオキサントシン(クロルプロチキセン、チオチキセン)、ヘテロ環ジベンゾアゼピン(クロザピン、オランゼピン (olanzepine) およびアリピプラゾール)、ブチロフェノン(ハロペリドール)、ジフェニルブチルピペリジン(ピモジド)およびインドロン(indolone)(モリンドロン(molindolone))などの抗精神病薬の類が挙げられる。本発明の化合物との組み合わせにおいて治療価値の可能性を有する他の抗精神病薬としては、ロキサピン、スルピリドおよびリスペリドンが挙げられる。

【0100】

本発明の化合物と通常の抗精神病薬との組み合わせはまた、躁病についての上記のとおり、統合失調症の治療に対する治療効果を高め得る。ここで用いられる統合失調症には、妄想型、解体型、緊張型、非定型型(undifferentiated)および残遺型統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期の精神病障害および特定されない精神障害が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適した抗精神病薬の例としては、上記の抗精神病薬、並びにドーパミン受容体アンタゴニスト、ムスカリン受容体アゴニスト、5HT_{2A}受容体アンタゴニストおよび5HT_{2A}/ドーパミン受容体アンタゴニストもしくは部分的アゴニスト(例えば、オランゼピン、アリピプラゾール、リスペリドン、ジプラシドン)が挙げられる。

【0101】

(剤形)

本発明の化合物は、経口剤形で投与することができる。該医薬組成物の剤形には、顆粒剤、粉末剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エマルジョン剤、懸濁剤などのような経口剤形、ならびに、注射剤(例えば、皮下、静脈内、筋肉内および腹腔内注射剤)、点滴、外用剤形(例えば、点鼻薬製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、および坐薬(例えば、直腸坐薬および膣坐薬)などのような非経口剤形が含まれる。

【0102】

これらの剤形は、製薬過程で通常用いられる公知の技術により製造することができる。具体的な製造方法は以下のとおりである。

【0103】

例えば、賦形剤(例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、マンニトールなど)、崩壊剤(例えば、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、結合剤(例えば、 α -デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)、および滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)を活性成分に添加し、得られた組成物を圧縮して、経口剤形を製造する。味の遮蔽または腸での崩壊もしくは徐放のために、必要であれば、圧縮した生成物を公知の技術によりコーティングする。用いることができるコーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびEudragit(Rohm & Haas, Germany, メタクリル-アクリル共重合体)が挙げられる。

【0104】

注射剤は一般的に、以下の方法により製造することができる。活性成分を水性ベヒクル(例えば、蒸留水、生理食塩水、リンガー溶液など)または油性ベヒクル(例えば、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などのような植物油、もしくはプロピレングリコール)に、分散剤(例えば、Tween 80 (Atlas Powder, U.S.A.), HCO 60 (日光ケミカルズ)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど)、等張化剤(isotonizing agent)(例えば、塩化ナトリウム、グリセロール、ソルビトール、グルコース、転化糖など)および他の添加剤とともに溶解、懸濁、または乳化させる。必要に応じて、可溶化剤(例えば、

サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、クロロプロカイン塩酸塩など)および他の添加剤もまた加えることができる。

【0105】

外用剤形は、活性成分を、固体、半固体もしくは液体組成物に加工することにより製造することができる。例えば、そのままか、あるいは賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース、スクロースなど)、増粘剤(例えば、天然ガム、セルロース誘導体、アクリルポリマーなど)などとの混合物のいずれかの形態の活性成分を粉末に加工して、固体組成物を製造する。液体組成物は、上記の注射剤と実質的に同様の方法で製造することができる。半固体組成物は、好ましくは含水(hydrous)もしくは油性のゲル形態または軟膏剤形態で提供される。これらの組成物は適宜、pH調整剤(例えば、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、および保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)、その他の添加剤を含み得る。

10

【0106】

坐薬は、活性成分を、固体、半固体または液体にかかわらず、油性または水性の組成物に加工することにより製造することができる。用いることができる油脂性基材(oleaginous base)としては、例えば、高級脂肪酸グリセリド[例えば、カカオバター、Witepsols(Dinamit-Nobel)など]、中鎖脂肪酸[例えば、Migriols(Dinamit-Nobel)など]、植物油(例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。水溶性基材としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどが挙げられる。親水性基材としては、例えば、天然ガム、セルロース誘導体、ビニルポリマー、およびアクリルポリマーなどが挙げられる。

20

【0107】

(用量)

本発明の医薬組成物の用量は、それぞれの活性成分に推奨される用量を基準にして適切に決定され、また、レシピエント、レシピエントの年齢および体重、現在の臨床状態、投与期間(administration time)、剤形、投与方法、および活性成分の組み合わせ、他の因子に応じて適切に選択することができる。例えば、成人に対する本発明の式Iの化合物の用量は、0.01~30 mg/kg体重(好ましくは0.05~10 mg/kg体重、より好ましくは0.05~5 mg/kg体重)の範囲の臨床経口用量、または0.005~10 mg/kg体重(好ましくは0.01~10 mg/kg体重、より好ましくは0.01~1 mg/kg体重)の範囲の臨床非経口用量、あるいは1~1000 mg/日から選択することができる。組み合わせて用いるための異なる作用機序を有する他の活性成分もまた、それぞれの推奨される臨床用量範囲により選択される範囲で用いることができる。通常、単回投与/日または分割投与、例えば、一日当たり2~4回で投与することができる。

30

【0108】

(略語)

以下の略語が本明細書において用いられ得る。

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

t-Bu = 三級ブチル

Me = メチル

Et = エチル

TMS = トリメチルシリル

TBS = tert-ブチルジメチルシリル

Et₂O = ジエチルエーテル

EtOAc = 酢酸エチル

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

40

50

i-PrOH = イソプロパノール

HOAcまたはAcOH = 酢酸

i-Pr₂NEt = ジイソプロピルエチルアミン

Et₃N = トリエチルアミン

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

NaBH₄ = 水素化ホウ素ナトリウム

n-BuLi = n-ブチルリチウム

Pd/C = パラジウム炭素

KOH = 水酸化カリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

LiOH = 水酸化リチウム

K₂CO₃ = 炭酸カリウム

NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム

Ar = アルゴン

N₂ = 窒素

min = 分

hまたはhr = 時間

L = リットル

mL = ミリリットル

μL = マイクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

meq = ミリ当量

RT = 室温

satまたはsat'd = 飽和

aq. = 水性 (または水溶液)

TLC = 薄層クロマトグラフィー

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

MSまたはMass Spec = 質量分析

NMR = 核磁気共鳴

mp = 融点

【実施例】

【0109】

本発明の様々な好ましい実施態様を説明するために以下の実施例を提供するが、その範囲を限定するものではない。

【0110】

(一般的な実験情報)

以下の実施例において、命名はIUPACまたはCASガイドラインに従うか; ChemDraw Ultra 6.0 (登録商標)と一緒に配布されたAutonom (登録商標) module (バージョン2.1)を用いて作られたか (または一致している); あるいは、メーカーのパフレットから引用している。

食塩水 = 飽和塩化ナトリウム水溶液

DIC = ジイソプロピルカルボジイミド

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

HOBT = ヒドロキシベンゾトリアゾール

PyBOP = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロボレート

10

20

30

40

50

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

WSC = 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

【0111】

分析クロマトグラフィーメソッド

HPLC: カラム:

メソッド1: Phenom-Luna (ODS) S-5, 4.6 mm x 50 mm; 流速-5.0 mL/分; 220 nmで検出; 溶媒- A = 10%メタノール/水 + 0.2%リン酸, B = 90%メタノール/水 + 0.2%リン酸; グラジエント-直線, 4分かけて0%Bから100%Bおよび1分間の100%B.

メソッド2: YMC Combiscreen S-5, 4.6 mm x 50 mm; 流速-4.0 mL/分; 220 nmで検出; 溶媒- A = 10%メタノール/水 + 0.2%リン酸, B = 90%メタノール/水 + 0.2%リン酸; グラジエント-直線, 4分かけて0%Bから100%Bおよび1分間の100%B.

LC MS: カラム-Phen-Luna (S5 ODS カラム) 4.6 mm x 30 mm; 220 nmで検出; 流速-4 mL/分; 溶媒- A = 10%メタノール/水 + 0.1%TFA, B = 90%メタノール/水 + 0.1%TFA; 直線グラジエント, 2分かけて0%Bから100%Bおよび1分間の100%B.

【0112】

プレパラティブHPLCクロマトグラフィーメソッド

Phenomenex Luna C18, S5, 21 x 100 mm; 流速-20 mL/分, 220 nmで検出; 溶媒- A = 10%メタノール/水 + 0.1%TFA, B = 90%メタノール/水 + 0.1%TFA; グラジエント-直線, 20分かけて10%Bから90%B.

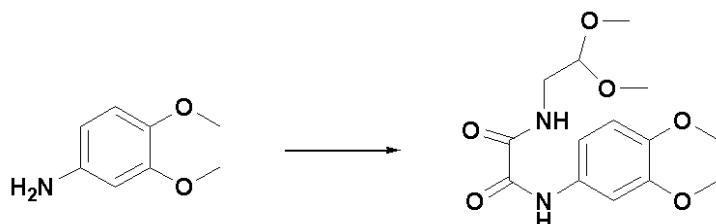
【0113】

3-(アリールチオ)-1-(アリール)ピラジン-2(1H)-オンの製造の一般的な実験手順

1-アリール ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンの製造

パートA

【化72】

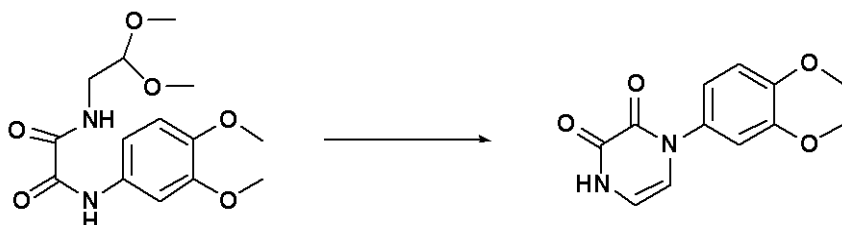


エチルオキサリルクロリド(7.8 g, 6.8 mL, 57 mmol)を、EtOAc(44 mL)および水(12 mL)中の3,4-ジメトキシアニリン(4.4 g, 29 mmol)および K_2CO_3 (14 g, 140 mmol)の混合液に、0°Cで添加した。0°Cで10分間攪拌した後、水(18 mL)を添加し; その後、該混合液を分液漏斗に移し入れて、EtOAc(2 x 40 mL)で抽出した。EtOAcを合わせて、 Na_2SO_4 を介して濾過し、約30 mLまでエバポレートした。2,2-ジメトキシエチルアミン(3.8 g, 3.9 mL, 36 mmol)の添加後、該反応液を周囲温度で終夜攪拌した。得られた白色の固形物を濾過し、次いでヘキサンで洗浄して、N1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサリルアミドを淡い紫-灰色の固形物として得た(6.3 g, 71%収率)。 HPLC 2.47分で3%および2.79分で63%。 LC MS 1.37分 ($M+1 = 281$ および335)。 H-NMR ($CDCl_3$) 9.15 (ブロードのs, 1H), 7.76 (ブロードのs, 1H), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.42 (s, 6 H)。

【0114】

パートB

【化 7 3】



トリフルオロ酢酸(0.12 mL, 1.7 mmol)を、パートAで製造したアリールオキサリアミド (aryl oxalamide) (0.50 g, 1.6 mmol)／酢酸(1.0 mL)混合液に添加した後、得られた溶液を、マイクロ波を用いて20分間、125℃に加熱した。その後、溶媒をエバポレートし、該残渣をEtOAcでトリチュレートして、1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンを白色の固形物として得た(1.1 g, 92%収率)。HPLC 1.83分。LC MS 1.20分 (M+1 = 249)。H-NMR (CD₃OD) 7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

10

【0115】

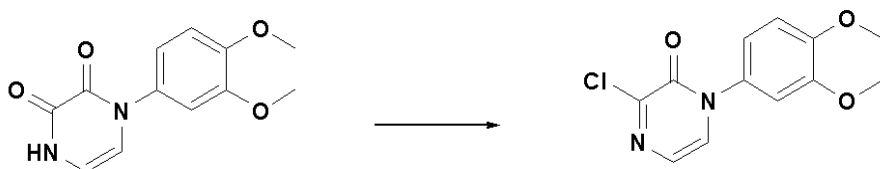
目的の置換3-チオ-1-アリール-ピラジン-2(1H)-オンの製造

方法1

パートC

【化 7 4】

20



塩化チオニル(0.28 g, 0.17 mL, 2.4 mmol)を、EtOAc(0.88 mL)およびDMF(0.44 mL)中のパートBで製造した1-アリールピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン(0.54 g, 2.2 mmol)の攪拌した溶液に、45℃でゆっくりと添加した。55～60℃で2時間攪拌した後、該反応液を分液漏斗に移し入れ、EtOAcおよび2N KHCO₃で希釈して、EtOAc(2 x)で抽出した。有機層を合わせて2N KHCO₃および水で洗浄し；その後、水層を合わせてCH₂Cl₂で抽出した。全ての有機層を合わせた後、MgSO₄で乾燥させて、3-クロロ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オンを得た(0.34 g, 59%収率)。HPLC 2.33分。LC MS 1.00分 (M+1 = 267/269)。該クロロピラジノンをさらなる精製は行わずにその後の工程に用いた。

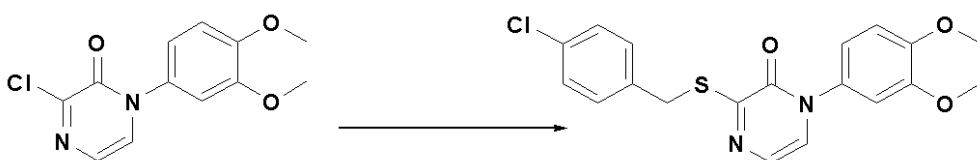
30

【0116】

パートD

【化 7 5】

40



4-クロロベンジルメルカプタン(71 mg, 0.059 mL, 0.45 mmol)を、予めヘキサンで3回洗浄した、攪拌した水素化ナトリウム(60%油分散, 18 mg, 0.45 mmol)／THF(1.0 mL)懸濁液に添加した。該反応液を、周囲温度で20分間、固体塊になるまで攪拌し；その後、パートCで製造したクロロピラジノン(100 mg, 0.38 mmol)／THF(5 mL)を添加して、気体を発生させた。周囲温度で40分間攪拌した後、該反応液をCH₂Cl₂/H₂Oで希釈し、CH₂Cl₂(2 x)で抽出し、MgSO₄で乾燥させて、溶媒をエバポレートした後に220 mgの粗生成物を得た。該目的物を、グラジエント溶出(12分かけて0-100% EtOAc/ヘキサン)を用いたシリカゲル(12 g)でのクロマトグラフィーにより精製し、目的の3-(4-クロロベンジルチオ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オンを溶出した(130 mg, 89%収率)。

50

【0117】

方法2

DMF(1.2 mL)中の、パートBで製造した1-アリアル ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン(67 mg, 0.27 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL, 0.81 mmol)、pyBOP(0.23 g, 0.46 mmol)、およびジメチルアミノピリジン(13 mg)の溶液を周囲温度で15分間攪拌した。2-ピリジルエチルメルカプタン(28 mg, 0.40 mmol)の添加後、該反応液を周囲温度で2.5時間攪拌し、その後、H₂Oを添加してクエンチし、EtOAcで抽出した。該EtOAc抽出物を、水(2 x)、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濃縮し、204 mgの粗生成物を得た。ヘキサン/EtOAcによるグラジエント溶出を用いたシリカでのクロマトグラフィーにより、目的の生成物1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-(ピラジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オンを得た(17 mg, 17%収率)。

10

【0118】

方法2a

該反応を18時間行ったことを除いて、方法2に記載したものと同様の方法を用いた。

【0119】

方法3

パートAに記載のオキサリアミドの製造に続き、TFA/HOAc中において78℃で1日間にわたる長時間の熱的加熱により、閉環することができる。塩基性アミンを有する3-メトキシ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)アニリンの場合、該反応液を、飽和NaHCO₃でpH6~7にした後、減圧でエバポレートした。該残渣をシリカゲルに吸収させてフラッシュクロマトグラフィー(5~15% MeOH/CH₂Cl₂中の2N NH₃)により精製し、目的の1-アリアル ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンを収率36%で得た。続いて、この物質を方法2に記載の方法に従って最終生成物に変換した。

20

【0120】

方法4

パートAに記載のオキサリアミドが第一級もしくは第二級アルコールを含む場合、TFA/HOAc中において78℃で1日間にわたる長時間の熱的加熱を行うことによって、閉環だけでなく、アルコール部分をアセトンに変換した。得られた1-アリアル ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンを、方法1を用いて目的の3-チオ置換-1-アリアルピラジン-2-オンに変換した。方法1に記載の通りワークアップと精製を行った後、MeOH(1.0 mL)およびH₂O(0.1 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(30 mg)を添加し、周囲温度で1時間攪拌することにより、該アセチル化生成物を、遊離ヒドロキシルを有する目的の3-チオ置換-1-アリアルピラジン-2-オン(19 mg, 0.041 mmol)に変換した。次いで、該反応液をCH₂Cl₂/H₂Oで希釈した後、CH₂Cl₂(2 x)で抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させた後、濃縮して、目的の最終生成物を得た(16 mg, 93%収率)。

30

【0121】

方法5

弱求核性のチオールの場合には、1-アリアル ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンの3-チオ置換-1-アリアルピラジン-2-オンへのPyBOP媒介変換を有効とするのに、より強い条件が必要であった。従って、パートBで製造した1-アリアル ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン(92 mg, 0.30 mmol)、PyBOP(0.27 g, 0.53 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.16 mL, 0.9 mmol)を含有するDMF溶液(0.4 mL)を3時間攪拌した後、5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-チオール(296 mg, 1.502 mmol)をNaH(60.1 mg, 1.502 mmol, ヘキサンで2回すすぐ)とともにDMF(0.2 mL)中において周囲温度で10分間攪拌することにより製造したDMF溶液を添加した。周囲温度で7日間攪拌した後、該反応混合液をEtOAcで希釈し、水(2 x)および食塩水で連続的に洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。該溶媒をエバポレートした後、CH₂Cl₂(10 mL)を0.30 gの粗生成物に添加した。濾過して全ての残留固形物を除去し、続いて、濾液をエバポレートして、0.10 gの粗生成物を得た。グラジエント溶出(0~100% EtOAc/CH₂Cl₂)を用いた12 gのシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー、続いてプレパラティブ(preparatory) HPLC(YMC S5 ODS 20x100 mm, 20 mL/分, 10分かけて30~100%B/

40

50

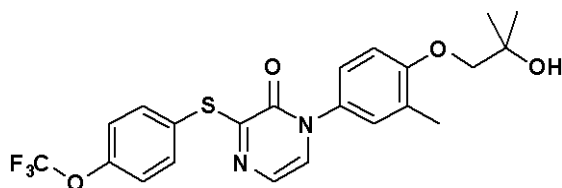
A. 溶媒A = 10%MeOH/H₂O - 0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH/H₂O - 0.1%TFA)による最終精製を行って、純粋な目的の生成物を得た(6.3 mg, 4%収率)。

【0122】

方法6

1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オンの製造の一般的な実験手順

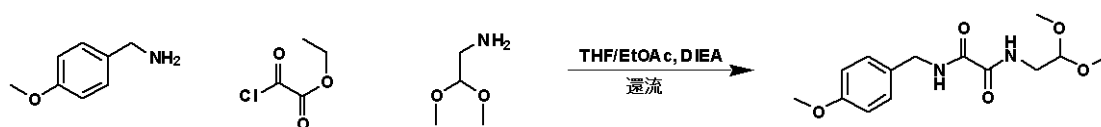
【化76】



10

パートA. N1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-メトキシベンジル)オキササルアミド

【化77】



(4-メトキシフェニル)メタンアミン(9.90 g, 72.2 mmol)/THF(40 mL)混合液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(10.84 g, 79 mmol)をゆっくりと添加した。該反応液を室温で15分間攪拌した後、EtOAc(40.0 mL)中の2,2-ジメトキシエタンアミン(9.10 g, 87 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(37.8 mL, 217 mmol)の溶液を添加した。該反応液を18時間還流加熱し; その後、室温に冷却し、飽和NaHCO₃(50 mL)を添加し、該混合液をEtOAc(50 mL)で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて、濃縮した。該粗生成物を溶媒グラジエント(CH₂Cl₂~5%MeOH/CH₂Cl₂)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-メトキシベンジル)オキササルアミド(7.50 g, 25.3 mmol, 35.1 %収率)を白色の固形物として溶出した。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.07 (1 H, s), 7.69 (1 H, t, J=5.65 Hz), 7.59 (1 H, d, J=8.78 Hz), 6.74 (1 H, d, J=8.78 Hz), 4.46 (1 H, t, J=5.40 Hz), 3.79 (2 H, s), 3.53 (2 H, t), 3.44 (6 H, s), 2.23 (6 H, d, J=5.27 Hz), 1.37 (6 H, s).

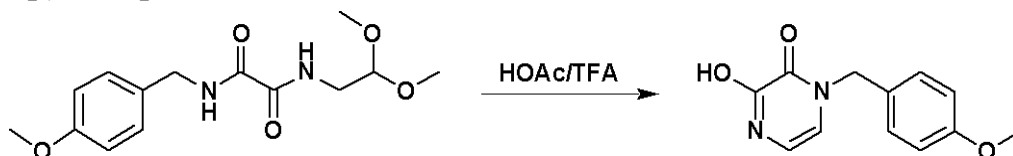
20

30

【0123】

パートB. 3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン

【化78】



AcOH(160 mL)中のN1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-メトキシベンジル)オキササルアミド(7.5 g, 25.3 mmol)およびTFA(2.340 mL, 30.4 mmol)の溶液を、密閉チューブ中において135℃で1.5時間攪拌した。室温に冷却後、揮発物を減圧除去し、エチルエーテル(150 mL)および飽和NaHCO₃水溶液(150 mL)を添加した。得られた沈殿物を濾過により集め、H₂O(50 mL)およびエーテル(50 mL)で洗浄した後、高真空下で乾燥させて、3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン(5.30 g, 21.68 mmol, 86 %収率)を茶色の固形物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.17 (1 H, ブロードのs.), 7.18 (2 H, d), 6.81 (2 H, d), 6.46 (1 H, d, J=5.77 Hz), 6.23 (1 H, ブロードのs.), 4.74 (2 H, s), 3.24 (1 H, s).

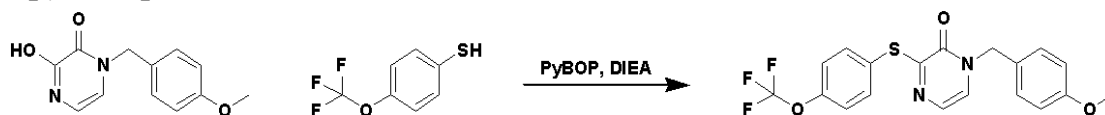
40

【0124】

パートC. 1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

50

【化 7 9】

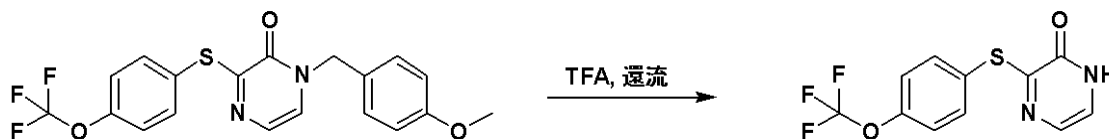


DMF(40 mL)中の3-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン(2.0 g, 8.61 mmol)、PyBOP(7.84 g, 15.07 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.51 mL, 25.8 mmol)の混合液を、N₂下において室温で3時間攪拌した後、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンチオール(2.007 g, 10.33 mmol)を添加した。さらに18時間攪拌した後、該反応液を飽和NaHCO₃水溶液(65 mL)で希釈し、次いでEtOAc(60 mL)で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~75%EtOAc/ヘキサン)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(2.76 g, 6.42 mmol, 74.6 %収率)を白色の固形物として溶出した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.58 (2 H, d, J=8.78 Hz), 7.21 - 7.35 (4 H, m), 7.02 (1 H, d, J=4.52 Hz), 6.90 (2 H, d, J=8.78 Hz), 6.85 (1 H, d, J=4.27 Hz), 5.03 (2 H, s), 3.81 (3 H, s).

【0125】

パートD. 3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

【化 8 0】

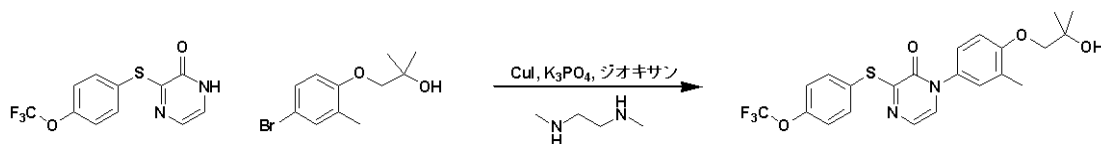


1-(4-メトキシベンジル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)-ピラジン-2(1H)-オン(2.76 g, 6.76 mmol)/TFA(25 mL)溶液を、還流で2日間攪拌した。LC-MS分析により、28%のSMが残っていることが明らかとなったので、該反応液を7日間攪拌した。減圧下でTFAを除去した後、該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~100%EtOAc)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(1.60 g, 5.27 mmol, 78 %収率)をオフホワイト色の固形物として溶出した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.61 (2 H, d, J=9.03 Hz), 7.29 (2 H, d, J=7.78 Hz), 7.24 (1 H, d, J=4.02 Hz), 7.07 (1 H, d).

【0126】

パートE. 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

【化 8 1】



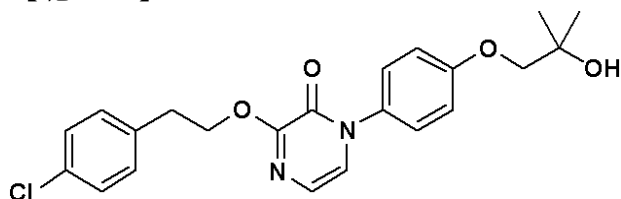
ジオキサン(1.0 mL)中の3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(100 mg, 0.347 mmol)、1-(4-ブロモ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(90 mg, 0.347 mmol)、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(92 mg, 1.041 mmol)、ヨウ化銅 (I) (19.82 mg, 0.104 mmol)およびK₃PO₄(221 mg, 1.041 mmol)の混合液を、密閉したチューブ中において115℃で2時間攪拌した。濾過により沈殿物を除去した後、該濾液を濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~100%EtOAc)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)-ピラジン-2(1H)-オン(18.65 mg, 0.040 mmol, 11.52 %収率)をオフホワイト色の固形物として溶出した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.62 - 7.68 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.21 - 7.28 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.25 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.36 (6 H, s).

【0127】

方法7

3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)ピラジン
-2(1H)-オンの製造の一般的な実験手順

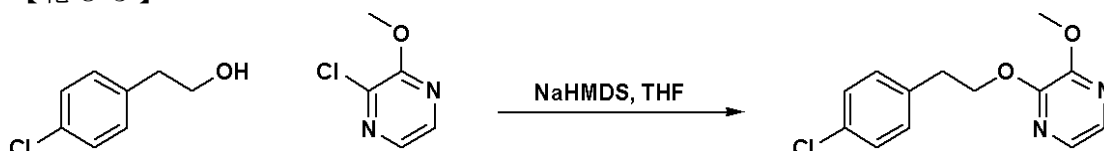
【化82】



10

パートA. 2-(4-クロロフェネトキシ)-3-メトキシピラジン

【化83】



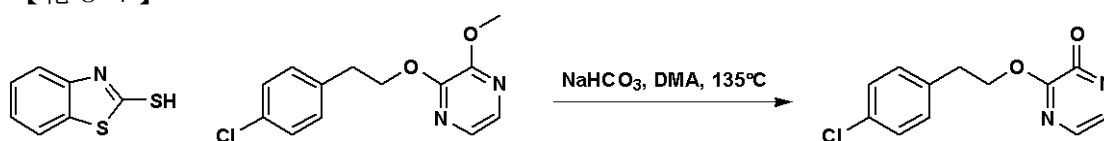
2-(4-クロロフェニル)エタノール(1.246 g, 7.96 mmol)/THF混合液に、1.0 M ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF(6.92 mL, 6.92 mmol)を添加した。窒素下において室温で18時間攪拌した後、該反応液を飽和NaHCO₃溶液(65 ml)で希釈し、EtOAc(720 ml)で抽出した。酢酸エチル層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン～30%酢酸エチル)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-クロロフェネトキシ)-3-メトキシピラジン(1.25 g, 4.72 mmol, 68.3 %収率)を澄明な油状物として溶出した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 - 7.64 (1 H, m), 7.59 - 7.61 (1 H, m), 7.26 - 7.30 (2 H, m), 7.20 - 7.24 (2 H, m), 7.15 (1 H, d, J=8.52 Hz), 4.49 - 4.63 (2 H, m), 4.02 (3 H, s), 3.12 (2 H, t, J=7.29 Hz).

20

【0128】

パートB. 3-(4-クロロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン

【化84】



30

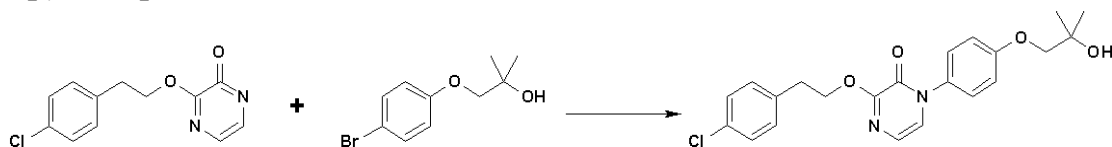
DMA(10 mL)中のベンゾ[d]チアゾール-2-チオール(1.264 g, 7.56 mmol)、2-(4-クロロフェネトキシ)-3-メトキシピラジン(1.00 g, 3.78 mmol)およびNaHCO₃(1.587 g, 18.89 mmol)の混合液を、135°Cで6時間攪拌した。室温に冷却した後、該混合液を飽和NaHCO₃溶液(55 ml)で希釈し、次いでEtOAc(60 ml)で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン～100%EtOAc)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3-(4-クロロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン(477 mg, 1.808 mmol, 47.9%収率)をオフホワイト色の固形物として溶出した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 6.95 (1 H, d, J=4.27 Hz), 6.89 (1 H, d, J=4.52 Hz), 4.54 (2 H, t, J=7.53 Hz), 3.14 (2 H, t, J=7.40 Hz).

40

【0129】

パートC. 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【化 8 5】

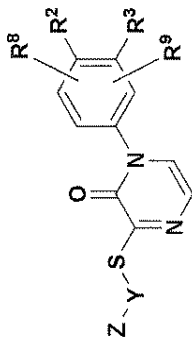


ジオキサン(1.0 mL)中の3-(4-クロロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン(25 mg, 0.100 mmol)、 K_3PO_4 (63.5 mg, 0.299 mmol)、ヨウ化銅(I)(18.99 mg, 0.100 mmol)、1-(4-ブromoフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オールおよびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.032 mL, 0.299 mmol)の混合液を110℃で60分間攪拌した。濾過により沈殿物を除去した後、該濾液を濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント($CH_2Cl_2 \sim 10\% MeOH/CH_2Cl_2$)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン(31.82 mg, 0.073 mmol, 73.1%収率)を白色の固形物として溶出した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.32 (2 H, d), 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.02 (2 H, d), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, $J=7.29$ Hz), 3.83 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, $J=7.15$ Hz), 1.36 (6 H, s).

10

【0130】

【表 1】

表1
3-チオ置換-1-アリアルピラジン-2(1H)-オン

実施 例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
1	3-(4-クロロベンジルチオ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			1	50	4.09	389/391	7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.2 および 8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).
2	1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(4-クロロベンジルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			1		4.60	435/437	7.44-7.24 (m, 12H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).
3	3-(4-クロロベンジルチオ)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			1	9	4.23	403/405	7.27 (m, 6H), 6.93 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
4	1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			1	68	4.01	369	7.28 (m, 6H), 6.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 2.2 および 7.5 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 2.2 および 7.5 Hz, 2H).

10

20

30

40

【表 2】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロモド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
5	 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2	11	2.36	370	CD ₃ OD) 8.35 (dd, J = 1.0 および 4.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H).
6	 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-(ピラジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2	37	3.01	371	8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
7	 3-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2	9	3.87	375/377	7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).
8	 3-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2	23	3.59	375/377	7.67 (dd, J = 1.7 および 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.3 および 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7 および 7.6 Hz, 1H), 7.35 Hz (dd, J = 1.3 および 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).
9	 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2	70	4.13	383	7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (7 重線, J = 7.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.7 Hz, 6H).

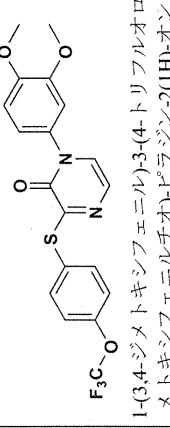
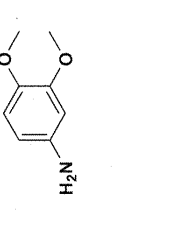
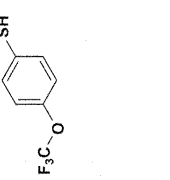
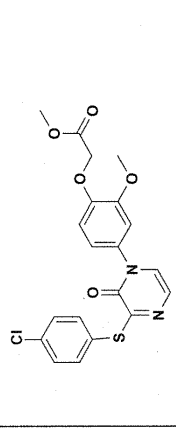
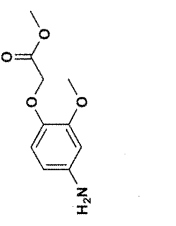
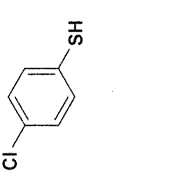
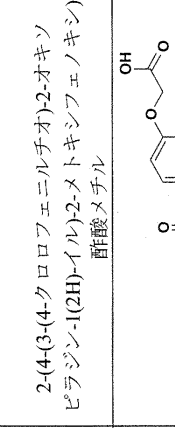
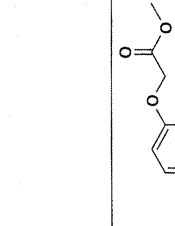
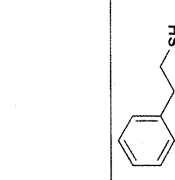
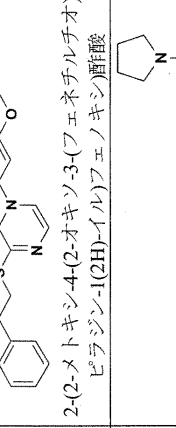
10

20

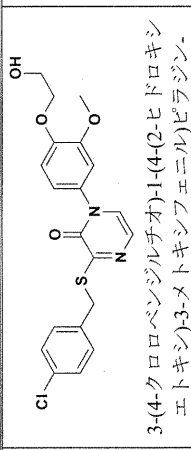
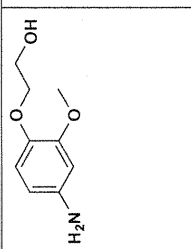
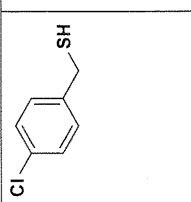
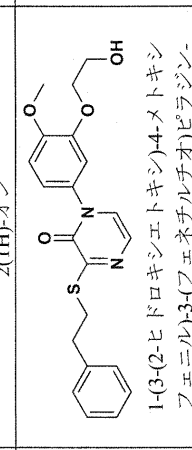
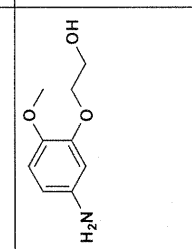
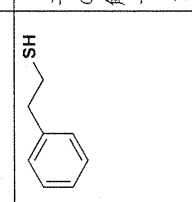
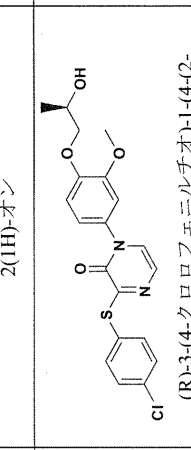
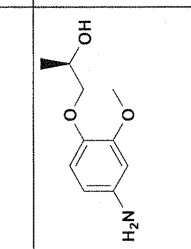
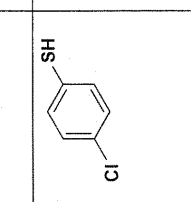
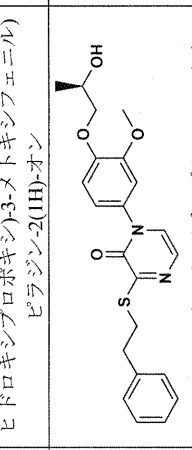
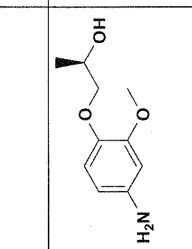
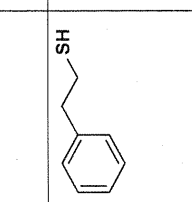
30

40

【表 3】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
10	 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニルチオ)-ピラジン-2(1H)-オン			2	60	4.02	425	7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)
11	 2-(4-(3-(4-クロロフェニルチオ)-2-オキシピラジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェノキシ)酢酸メチル			1	2.5	3.94	433/435	7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 6.96 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)
12	 2-(2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(フェネチルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)酢酸			1	8		413	9.45 (ブロードの s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 8.2 Hz, 2H)
13	 1-(3-メトキシ-4-(2-オキシ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			実施例 15 の WSC, HOBT 媒 介カッピング リンゲ	27	3.95	466	7.30 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.6 および 7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

【表 4】

実施例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
14	 3-(4-クロロベンジルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン- 2(1H)-オン			4	3.9	3.96	419/421	7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).
15	 1-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシ フェニル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン- 2(1H)-オン			2 エステルの 加水分 解につい てはメソ ッド 4	2	3.86	399	(CD ₃ OD) 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 および 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 6.0 および 8.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 6.0 および 8.0 Hz, 2H).
16	 (R)-3-(4-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2- ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル) ピラジン-2(1H)-オン			4	12	3.93	419/421	7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 1.8 および 5.9 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.0 および 9.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.2 および 9.5 Hz, 1H), 2.77 (ブロードの s, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
17	 (R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシ フェニル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)- オン			4		4.06	413	7.27 (m, 6H), 6.97 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.2 および 8.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 3.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (ブロードの s, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

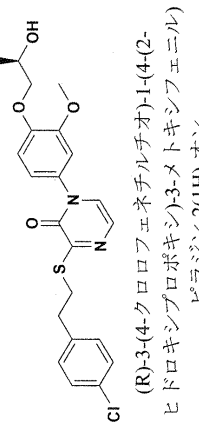
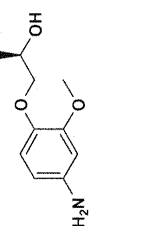
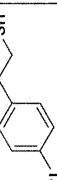
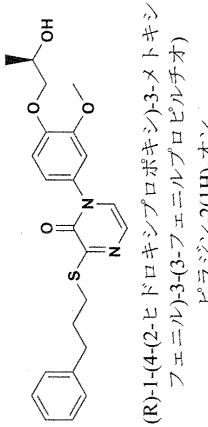
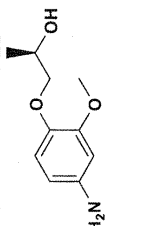
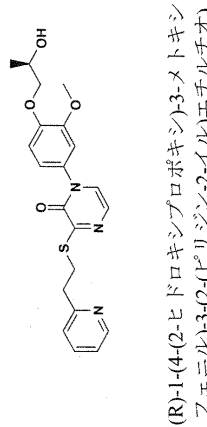
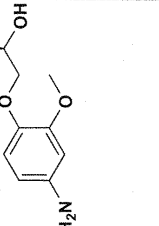
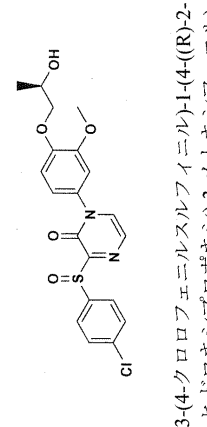
10

20

30

40

【表 5】

実施例 No.	構造	アニン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
18	 (R)-3-(4-(2-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラジン-5-カルボキシ)-3-メトキシフェニル 1-(4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチルブチレート) 2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-ピラジン-5-カルボキシレート			4		4.20	447/449	7.27 (m, 5H), 6.98 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 1.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (ブロードの s, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
19	 (R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(3-(4-(2-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラジン-5-カルボキシ)-3-メトキシフェニル)-3-メチルブチレート			4		4.13	427	7.23 (m, 6H), 6.98 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2 および 8.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.67 (ブロードの s, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
20	 (R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-メチルブチレート			4		2.45	414	8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6 および 6.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 1.2 および 5.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0 および 9.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 1.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (ブロードの s, 1H), 1.27 (d, J = 8.6 Hz, 3H).
21	 3-(4-クロロフェニル)-3-(3-(4-(2-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラジン-5-カルボキシ)-3-メトキシフェニル)-3-メチルブチレート			実施例 19 の MCPBA 酸化	57	3.18	435/437	7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.1 および 8.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 2.9 および 9.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 1.1 および 9.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

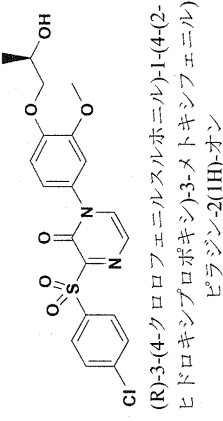
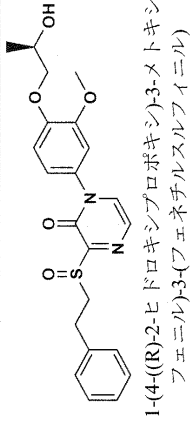
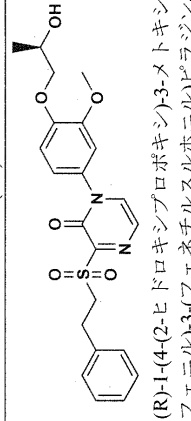
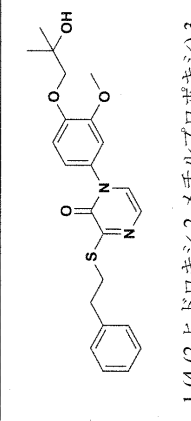
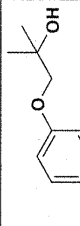
10

20

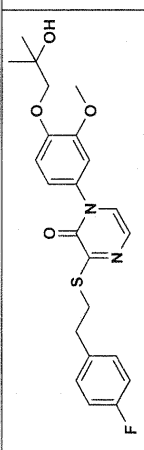
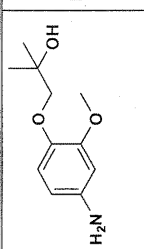
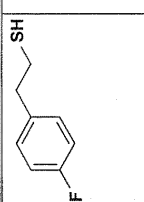
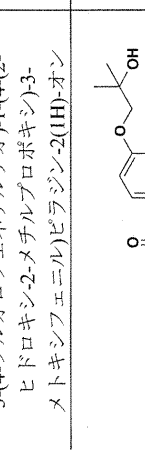
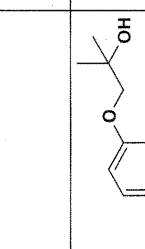
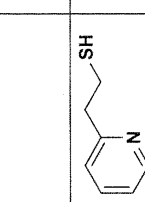
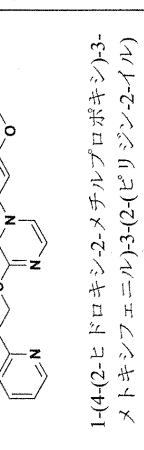
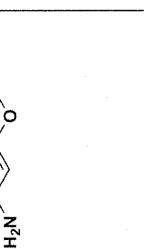
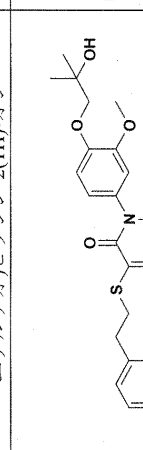
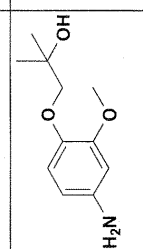
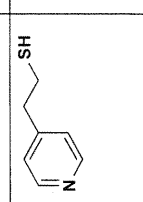
30

40

【表 6】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド I	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
22	 (R)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			実施例 19 の MCPBA 酸化	10	3.18	451/453	8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4 および 8.6 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.0 および 9.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.2 および 9.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
23	 1-(4-(R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(フェネチルスルフィニル)ピラジン-2(1H)-オン			実施例 20 の MCPBA 酸化	17	2.96	445	7.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.5 および 8.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 3.1 および 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.20 (t, H = 7.8 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
24	 (R)-1-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(フェネチルスルホニル)ピラジン-2(1H)-オン			実施例 20 の MCPBA 酸化	61	3.02	429	7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 1.0 および 8.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 2.9 および 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 1.2 および 9.6 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
25	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(フェネチルスルホニル)ピラジン-2(1H)-オン		2a	33	4.11	427	7.28 (m, 7H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.33 (dd, J = 7.6 および 8.8 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 5.9 および 8.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).	

【表 7】

実施 例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
26	 3-(4-フルオロフェニルチオ)-1-(4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシプロピル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	10	3.8	445	7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 2.2 および 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H)
27	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシプロピル)3-(2-(ピリジン-2-イル) エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	29	2.67	428	8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.9 および 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H)
28	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシプロピル)3-(2-(ピリジン-4-イル) エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	31	2.74	428	8.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0 および 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H)
29	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシプロピル)3-(7-(トリフルオロメチル) キノリン-4-イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	12	4.02	518	8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.5 および 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 および 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)

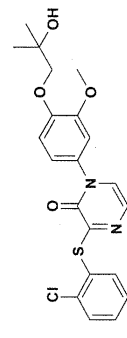
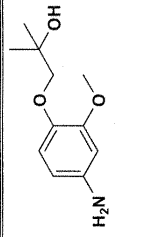
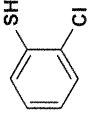
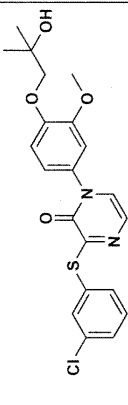
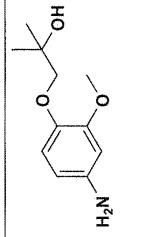
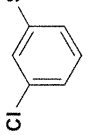
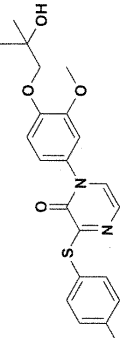
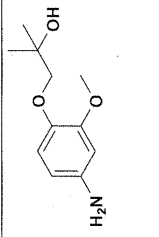
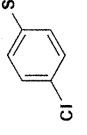
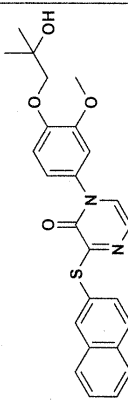
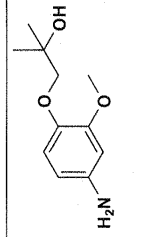
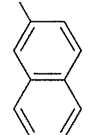
10

20

30

40

【表 8】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド I.	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
30	 3-(2-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-ピラジン-2(1H)-オン			2a	50	3.76	433/435	7.67 (dd, J = 1.4 および 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 および 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4 および 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2 および 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (プロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).
31	 3-(3-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-ピラジン-2(1H)-オン			2a	62	3.98	433/435	7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (プロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).
32	 3-(4-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-ピラジン-2(1H)-オン			2a	58	4.00	433/435	7.52 (dd, J = 1.9 および 6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9 および 6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (プロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).
33	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(ナフタレン-2-イルチオ)-ピラジン-2(1H)-オン			2a	70	4.11	449	8.12 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 1.4 および 8.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.75 (プロードの s, 1H), 1.37 (s, 6H).

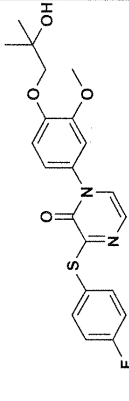
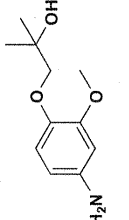
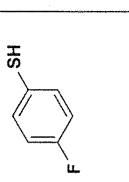
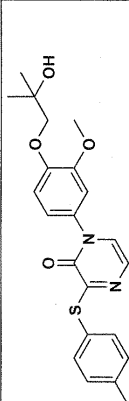
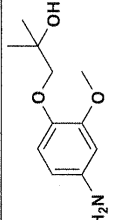
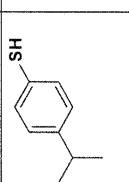
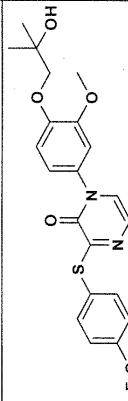
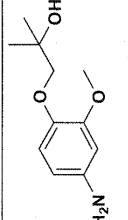
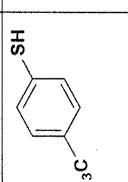
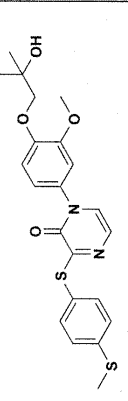
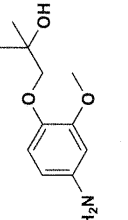
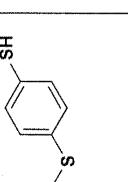
10

20

30

40

【表 9】

実施例. No.	構造	アニン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
34	 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	34	3.72	417	7.56 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.98 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 1.36 (s, 6H).
35	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-(4-イソプロピル フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	39	4.24	441	7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (ブロードの s, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
36	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	16	4.10	467	7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2 および 8.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).
37	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-(4-(メチルチオ) フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	50	3.96	445	7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 5H), 2.51 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

【表 10】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
38				2a	52	4.15	483	7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).
39				2a	60	3.72	429	7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 6.90 (m, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.77 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
40				2a	49	3.88	467	7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).
41				2a	50	4.20	447/449	7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.0 および 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

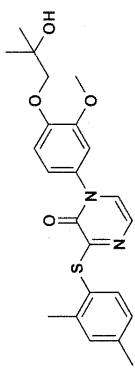
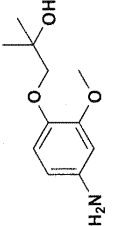
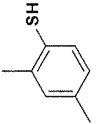
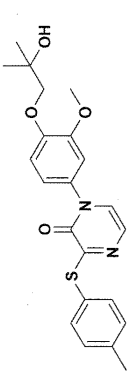
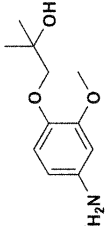
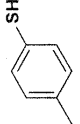
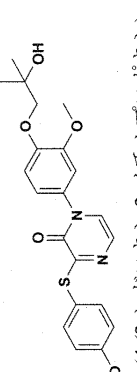
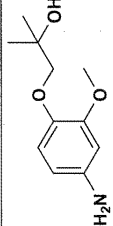
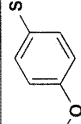
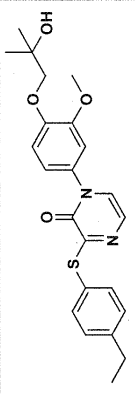
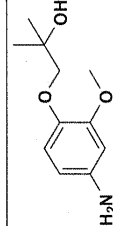
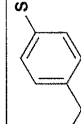
10

20

30

40

【表 1 1】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
42	 3-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-1-(4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	60	4.04	427	7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).
43	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-(p-トリルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			2a	60	3.87	413	7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).
44	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)- 3-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシ フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	39	3.71	429	7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 5H), 1.35 (s, 6H).
45	 3-(4-エチルフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ- 2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル) ピラジン-2(1H)-オン			2a	64	4.05	427	7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.2 および 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.66 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.22 (t, J = 5.5 Hz, 3H).

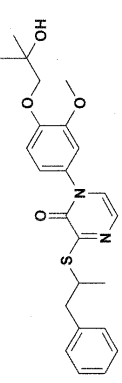
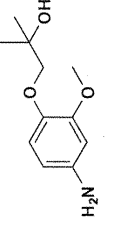
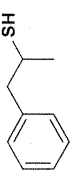
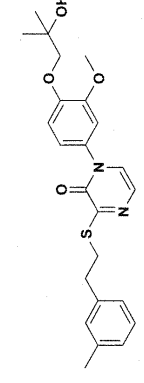
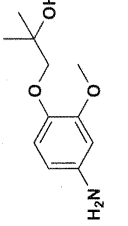
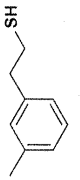
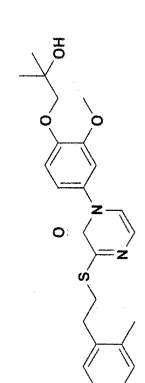
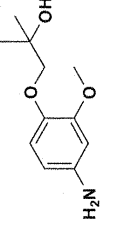
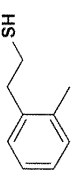
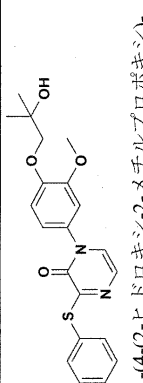
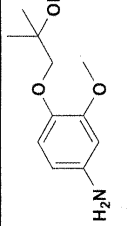
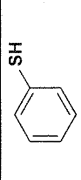
10

20

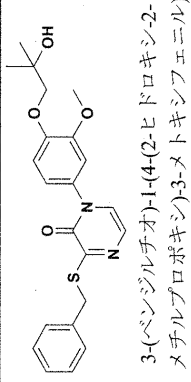
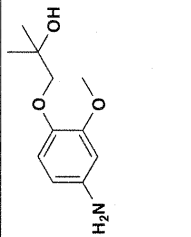
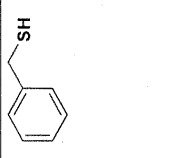
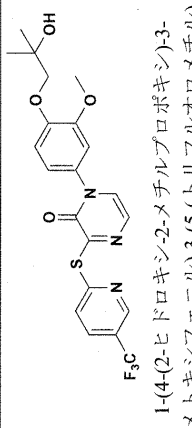
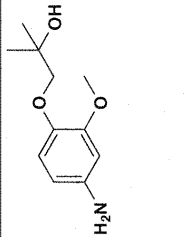
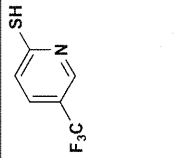
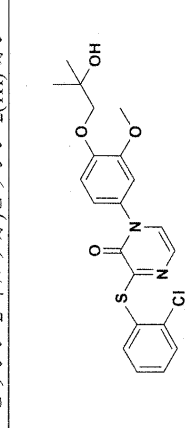
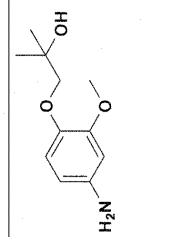
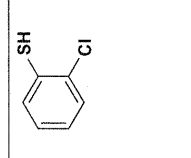
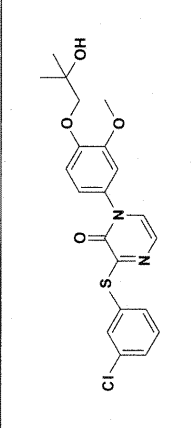
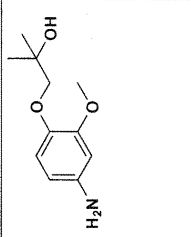
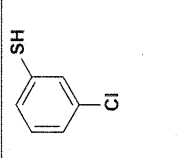
30

40

【表 1 2】

実施 例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
46	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-(1-フェニルプロパン-2- イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	29	4.25	441	7.27 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 2.0 および 8.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 5.0 および 8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (d, J = 9.3 Hz, 3H).
47	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)- 3-(3-メトキシフェニル)-3-(3-メチルフェネチル チオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	59	4.31	441	7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 6.0 および 8.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)
48	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)- 3-(2-メトキシフェニル)-3-(2-メチルフェネチル チオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	88	4.30	441	7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.95 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 2.2 および 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 5.7 および 8.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 5.5 および 8.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).
49	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)- 3-(3-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			2a	51	3.62	399	7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 および 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

【表 1 3】

実施 例. No.	構造	アニンプロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド I	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
50	 3-(ベンジルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン	 <chem>COc1ccc(N)cc1OCC(C)(C)O</chem>	 <chem>c1ccccc1CS</chem>	2a	51	3.95	413	7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.96 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).
51	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルチオ)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン	 <chem>COc1ccc(N)cc1OCC(C)(C)O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)nc(CS)c1</chem>	2a	6	3.63	468	8.89 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4 および 8.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).
52	 3-(2-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン	 <chem>COc1ccc(N)cc1OCC(C)(C)O</chem>	 <chem>c1ccccc1CS</chem>	2a	50	4.02	433/435	7.67 (dd, J = 1.4 および 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 および 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4 および 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2 および 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (ブロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).
53	 3-(3-クロロフェニルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン	 <chem>COc1ccc(N)cc1OCC(C)(C)O</chem>	 <chem>c1cc(C)ccc1CS</chem>	2a	62	3.76	433/435	7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (ブロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).

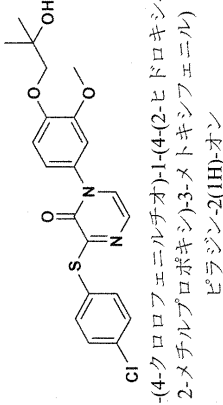
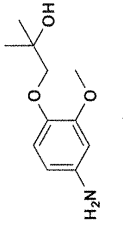
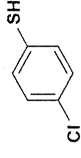
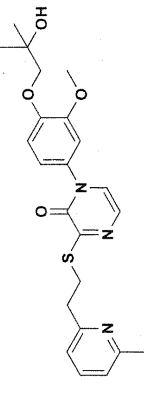
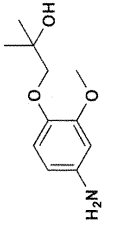
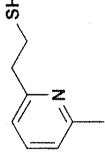
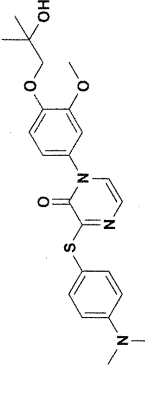
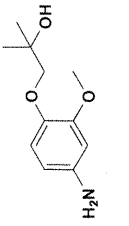
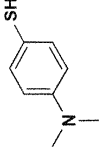
10

20

30

40

【表 1 4】

実施 例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド I	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
54	 3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	58	3.98	433/435	7.52 (dd, J = 1.9 および 6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9 および 6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (プロードの s, 1H), 1.36 (s, 6H).
55	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a	50%	2.74	442	7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4 および 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).
56	 3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a	44%	3.03	442	7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 1.36 (s, 6H).

10

20

30

40

【表 16】

実施例 No.	構造	アニン/プロモド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
61				5		2.68	439	7.71 (dd, J = 3.1 および 6.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 3.1 および 6.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).
62				5		4.11	484	7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.5 および 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
63				2a		4.05	465	7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
64				2a		4.15	481	7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

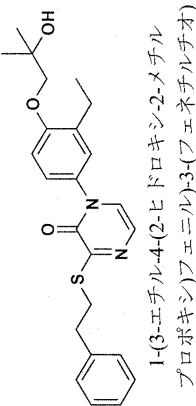
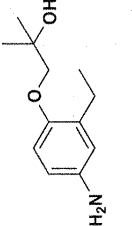
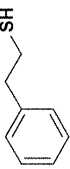
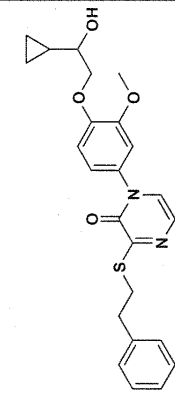
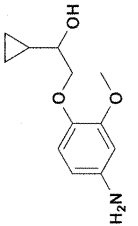
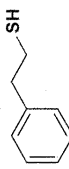
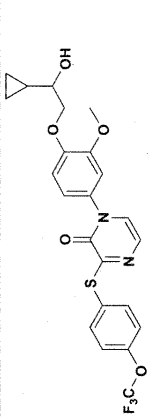
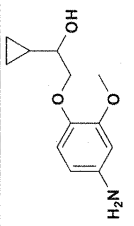
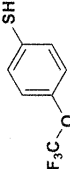
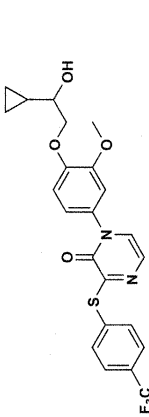
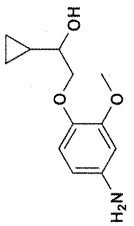
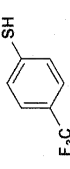
10

20

30

40

【表 17】

実施例. No.	構造	アニン/プロモド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1 メソッド 2	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
65	 1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル プロポキシ)フェニル)-3-(フェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			2a		4.08 メソッド 2	425	7.10 (m, 8H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
66				2a		3.81	439	7.23 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 4.08 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.36 (m, 1H), 0.22 (m, 1H)
67	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メトキシフェニル)-3- (フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a		3.87	495	7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H) 4.13 (dd, J = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.25 (m, 1H)
68	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエトキ シ)-3-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロ メチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a		3.74 メソッド 2	479	7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.1, 9.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.25 (m, 1H)

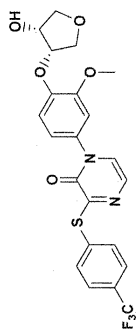
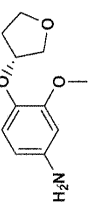
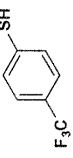
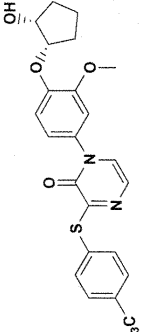
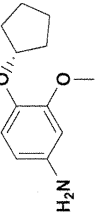
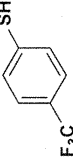
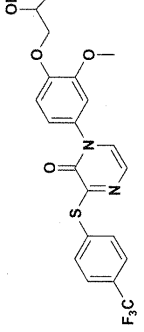
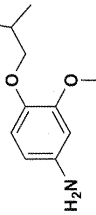
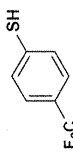
10

20

30

40

【表 18】

実施 例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1 メソッド 2	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
69	 1-(4-((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ フラン-3-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)- 3-(4-(トリフルロメチル)フェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			2a		3.59 メソッド 2	481	7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8 および 9.7 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H).
70	 1-(4-((1S,2R)-2-ヒドロキシクロペンチルオ キシ)-3-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルロ メチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a		3.87 メソッド 2	479	7.62 (m, 4H), 7.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70 to 1.90 (m, 4H), 1.52 (m, 1H).
71	 1-(4-((2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシ フェニル)-3-(4-(トリフルロメチル) フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			2a		3.74 メソッド 2	453	7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)

【表 19】

実施 例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1 メソッド 2	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
72				2a		3.72 メソッド 2	483	7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)
73				2a		3.62 メソッド 2	545	7.63 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.0 および 8.5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.0 to 3.40 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
74				2a			507	3.90 (s, 3 H), 4.14 - 4.22 (m, 1 H), 4.32 (dd, J = 10.45, 3.65 Hz, 1 H), 4.36 - 4.47 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.56, 2.27 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 4.28 Hz, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 4 H)
75				2a			531	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.18(m, 3H), 7.03(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.66(m, 2H).

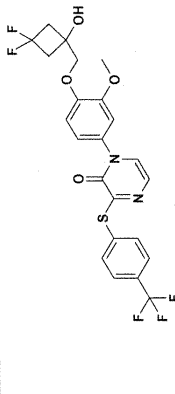
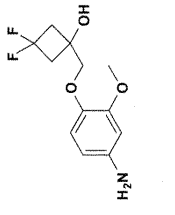
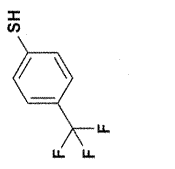
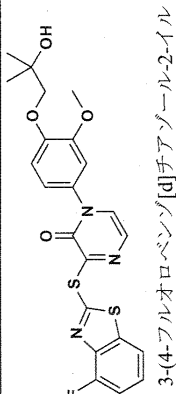
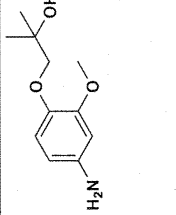
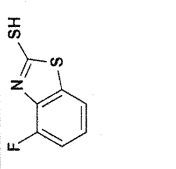
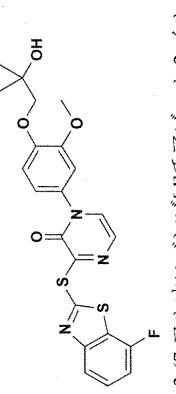
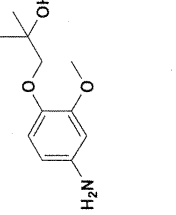
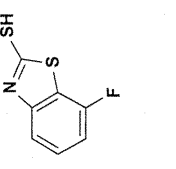
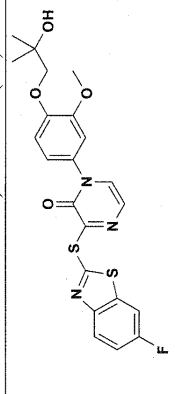
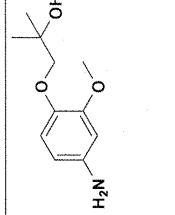
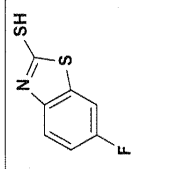
10

20

30

40

【表 20】

実施例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
76	 1-(4-((3,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)-3-メトキシフェニルチオピラジン-2(1H)-オン			2a			515	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78(s, 4H), 7.34(s, 1H), 7.19(m, 3H), 7.03(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.90(s, 3H), 2.93_m, 2H), 2.66(m, 2H).
77	 3-(4-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a			474	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.30(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.12(m, 1H), 7.06(d, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).
78	 3-(7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a			474	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.85(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.21(m, 4H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).
79	 3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			2a			474	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.97(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.35(t, 1H), 7.21(s, 1H), 7.16(m, 1H), 7.07(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 2H), 1.36(s, 6H).

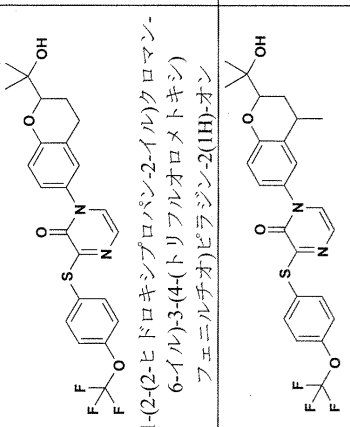
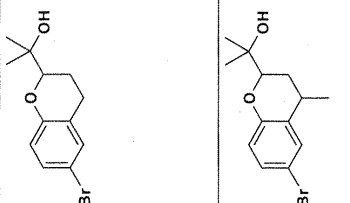
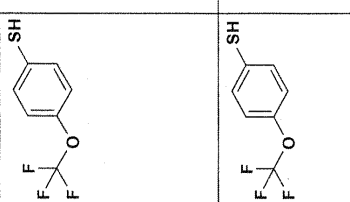
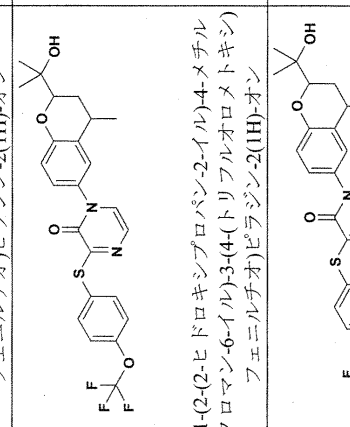
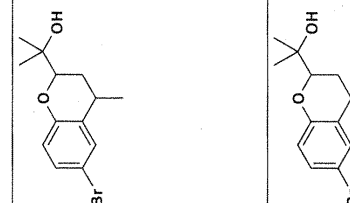
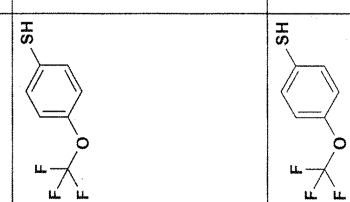
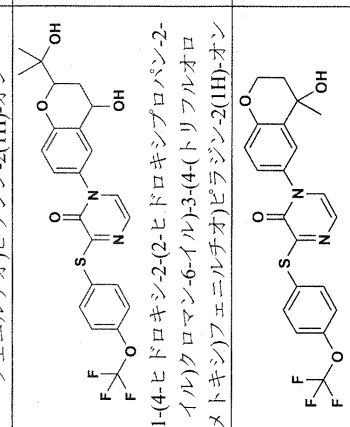
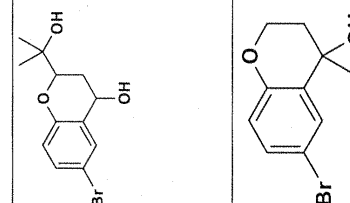
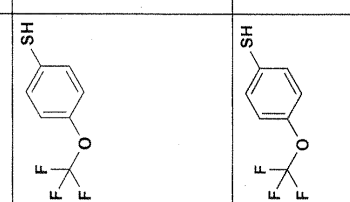
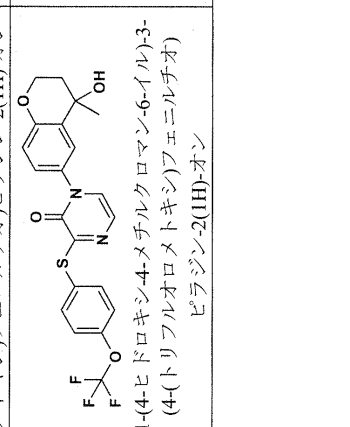
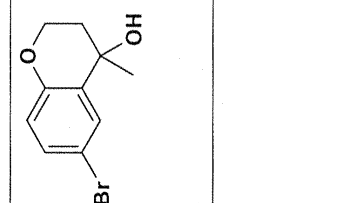
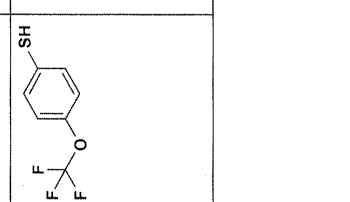
10

20

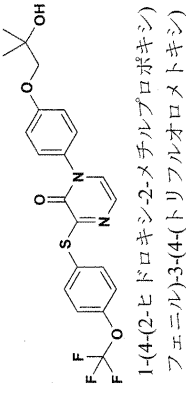
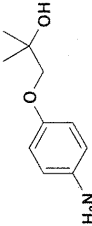
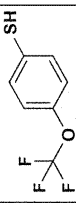
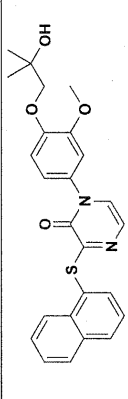
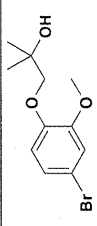
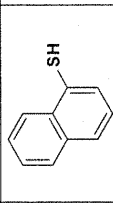
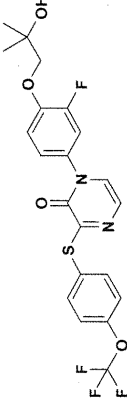
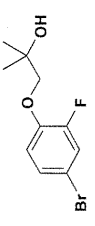
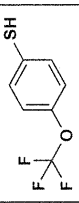
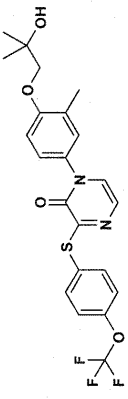
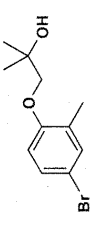
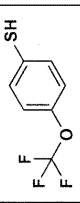
30

40

【表 2 1】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	¹ H-NMR データ (CDCl ₃)
80	 1-(2-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)thio)pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethanol			6			479	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.17(m, 3H), 6.97(d, 1H), 3.82(s, 1H), 2.96(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.81(m, 1H), 1.33(s, 6H).
81	 1-(2-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)thio)pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethanol			6			491	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.28(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.91(d, 1H), 5.79(s, 1H), 4.70(s, 1H), 2.08(s, 2H), 1.31(d, 6H).
82	 1-(2-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)thio)pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethanol			6			495	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.61(d, 2H), 7.59(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.14(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.92(d, 1H), 4.87(t, 1H), 4.00(d, 1H), 2.36(m, 1H), 1.84(q, 1H), 1.38(d, 6H).
83	 1-(2-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)thio)pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethanol			6			433 (M+H-H ₂ O)	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.70(d, 2H), 7.61(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.28(m, 2H), 7.20(s, 1H), 6.95(d, 1H), 4.35(m, 2H), 2.12(br-s, 2H), 1.62(s, 3H).

【表 2 2】

実施例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
84	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			453	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.62 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.29 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.13 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.04 (2 H, d, J=8.80 Hz), 6.98 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.84 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
85	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(ナフタレン-1-イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			449	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.31 (1 H, dd, J=6.19, 3.44 Hz), 8.00 (1 H, d, J=8.25 Hz), 7.85 - 7.95 (2 H, m), 7.51 - 7.56 (3 H, m), 7.04 (1 H, d, J=2.20 Hz), 6.97 - 7.02 (1 H, m), 6.89 - 6.96 (3 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.88 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
86	 1-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			471	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.62 - 7.68 (2 H, m), 7.34 - 7.39 (3 H, m), 7.21 - 7.29 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.34 (6 H, s).
87	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			467	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.62 - 7.69 (2 H, m), 7.36 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.21 - 7.28 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.36 (6 H, s).

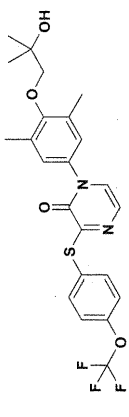
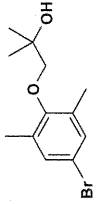
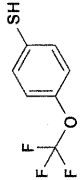
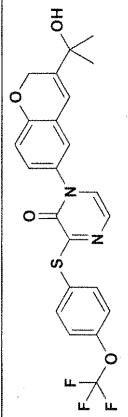
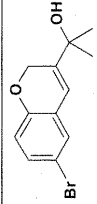
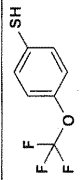
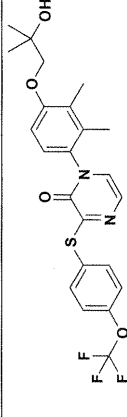
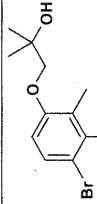
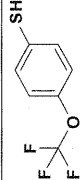
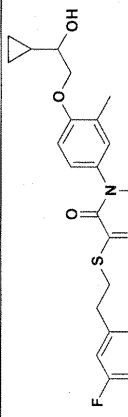
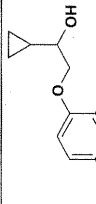
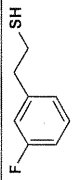
10

20

30

40

【表 2 5】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
96	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			481	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.62 (2 H, d, J=8.78 Hz), 7.29 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.11 (1 H, d, J=4.52 Hz), 7.08 (2 H, s), 6.96 (1 H, d, J=4.52 Hz), 3.64 (2 H, s), 2.33 (6 H, s), 1.39 (6 H, s).
97	 1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2H-クロメン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			477	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.28(d, 1H), 7.18(m, 3H), 6.93(d, 1H), 6.49(s, 1H), 1.42(s, 6H).
98	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			481	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (2 H, d), 7.39 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.18 (2 H, dd), 7.08 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.93 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.38 (6 H, s).
99	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			441	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.42 Hz), 6.98 - 7.04 (1 H, m), 6.88 - 6.98 (3 H, m), 4.14 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.26 - 3.40 (3 H, m), 2.97 - 3.06 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.10 (1 H, m), 0.55 - 0.68 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.30 - 0.38 (1 H, m).

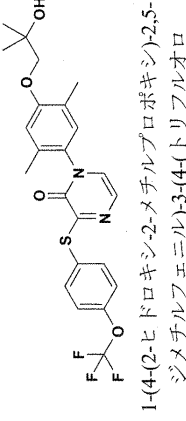
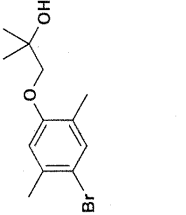
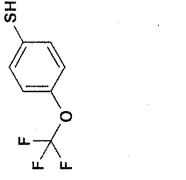
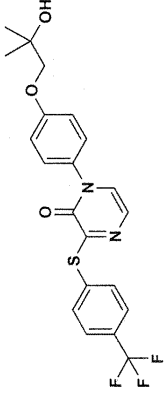
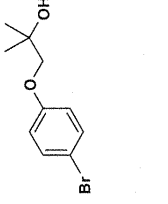
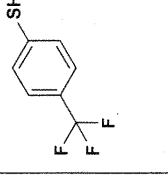
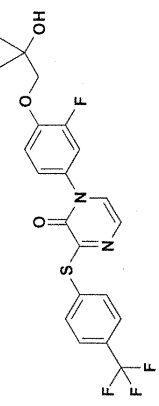
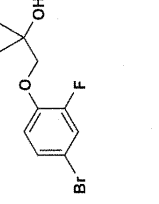
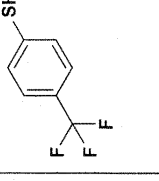
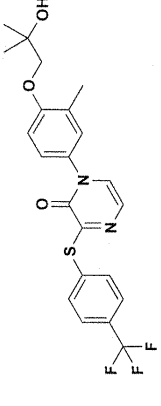
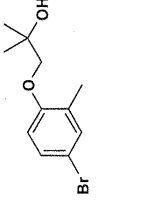
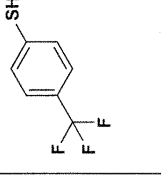
10

20

30

40

【表 2 6】

実施例 No.	構造	アニン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
100	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2,5-ジメチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			481	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.63 (2 H, dd, J=8.78, 2.26 Hz), 7.30 (2 H, d, J=7.78 Hz), 7.11 (1 H, dd, J=4.27, 2.26 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.84 (1 H, dd, J=4.52, 2.26 Hz), 6.76 (1 H, s), 3.84 (2 H, ブロードの s), 2.24 (3 H, s), 2.14 (3 H, s), 1.39 (6 H, d, J=2.26 Hz).
101	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			437	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.71 (4 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.13 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.04 (2 H, d, J=9.35 Hz), 7.00 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.84 (2 H, s), 1.37 (6 H, s).
102	 1-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			455	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.71 (4 H, m), 7.26 (1 H, dd, J=11.00, 2.75 Hz), 7.11 - 7.19 (2 H, m), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J=4.95 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
103	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			451	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.67 - 7.75 (4 H, m), 7.18 - 7.25 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.99 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.91 (1 H, d, J=8.25 Hz), 3.85 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.39 (6 H, s)

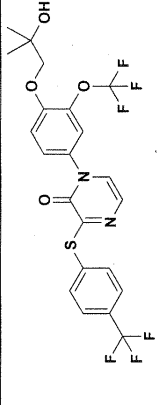
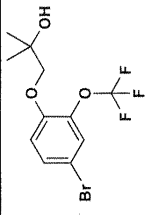
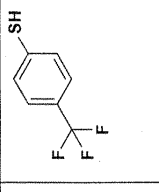
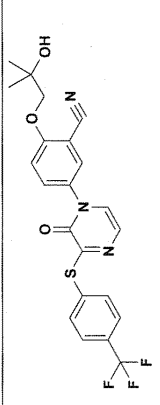
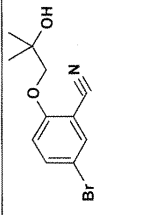
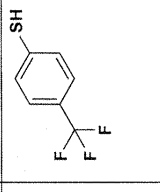
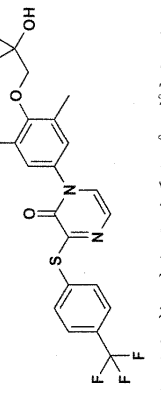
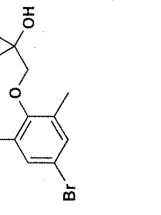
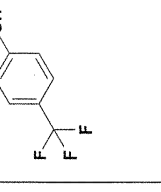
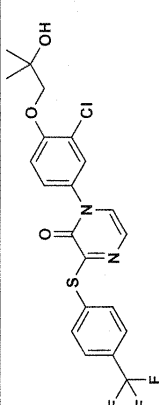
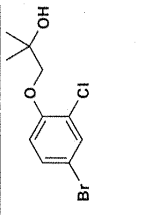
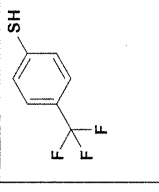
10

20

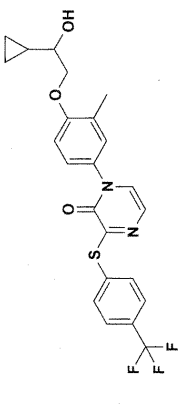
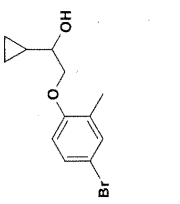
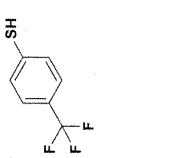
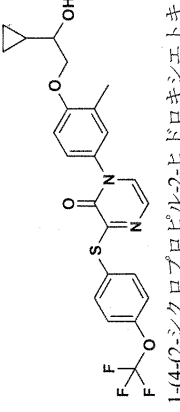
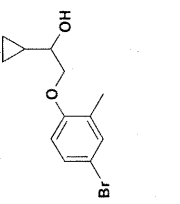
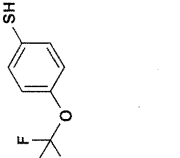
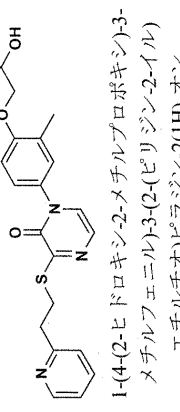
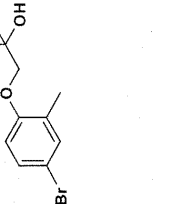
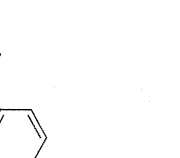
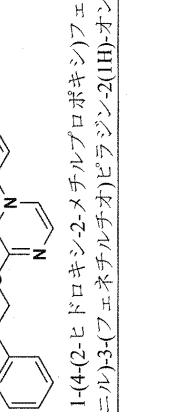
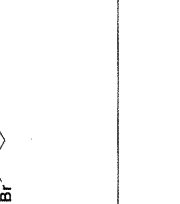
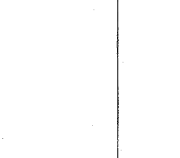
30

40

【表 27】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
104	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			6			521	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.66 - 7.78 (4 H, m), 7.35 - 7.42 (2 H, m), 7.08 - 7.17 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.90 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
105	 2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル			6			462	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.60 - 7.78 (6 H, m), 7.09 - 7.17 (2 H, m), 6.95 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.97 (2 H, s), 1.43 (6 H, s)
106	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			465	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.71 (4 H, d, J=6.05 Hz), 7.07 - 7.14 (3 H, m), 6.98 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.64 (2 H, s), 2.33 (6 H, s), 1.40 (6 H, s)
107	 1-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			471	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.67 - 7.74 (4 H, m), 7.50 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.13 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.80 Hz), 6.97 (1 H, d, J=4.40 Hz), 3.91 (2 H, s), 1.40 (6 H, s)

【表 28】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
108				6			463	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.64 - 7.77 (4 H, m), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.00 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, J=8.80 Hz), 4.16 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.06 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.31 - 3.42 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 0.99 - 1.11 (1 H, m), 0.55 - 0.71 (2 H, m), 0.43 - 0.52 (1 H, m), 0.29 - 0.41 (1 H, m)
109				6			479	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.61 (2 H, d), 7.29 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.11 (1 H, d, J=4.67 Hz), 6.98 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, J=8.52 Hz), 4.15 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.05 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.30 - 3.42 (1 H, m), 2.28 (3 H, s), 0.99 - 1.11 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.42 - 0.52 (1 H, m), 0.30 - 0.39 (1 H, m)
110				6			412	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (1 H, d), 8.48 (1 H, td, J=7.91, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, J=8.28 Hz), 7.81 - 7.95 (1 H, m), 7.07 - 7.29 (4 H, m), 6.93 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.76 (2 H, s), 3.35 - 3.57 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.27 (6 H, s)
111				6			397	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.32 - 7.40 (3 H, m), 7.25 - 7.29 (4 H, m), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 7.08 (2 H, d, J=8.80 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.31 (2 H, s), 2.89 - 3.03 (2 H, m), 1.32 (6 H, s)

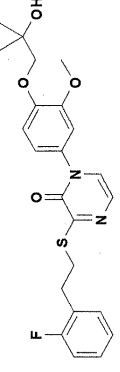
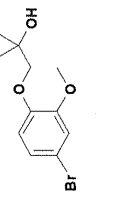
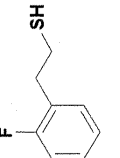
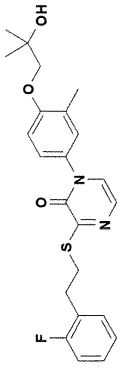
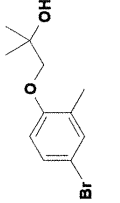
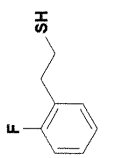
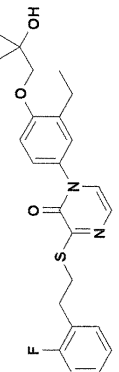
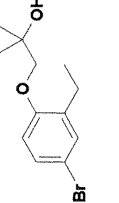
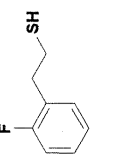
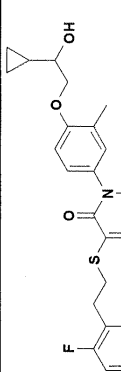
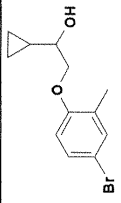
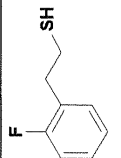
10

20

30

40

【表 30】

実施 例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	¹ H-NMR データ (CDCl ₃)
116	 3-(2-フルオロフェネチルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			445	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.30 - 7.39 (2 H, m), 7.20 - 7.27 (2 H, m), 7.01 - 7.13 (4 H, m), 6.95 (1 H, dd, J=8.52, 2.47 Hz), 3.86 (2 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.97 - 3.11 (2 H, m), 1.32 (6 H, s)
117	 3-(2-フルオロフェネチルチオ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			429	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.29 - 7.38 (2 H, m), 7.17 - 7.26 (4 H, m), 6.97 - 7.13 (3 H, m), 3.83 (2 H, s), 3.28 - 3.36 (2 H, m), 3.04 (2 H, t, J=7.42 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
118	 1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(2-フルオロフェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			443	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.16 - 7.35 (5 H, m), 6.86 - 7.13 (4 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.26 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, J=7.65 Hz), 2.71 (2 H, q, J=7.53 Hz), 1.32 - 1.47 (6 H, m), 1.23 (3 H, t, J=7.65 Hz)
119	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-(2-フルオロフェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			441	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.28 - 7.37 (2 H, m), 7.16 - 7.26 (4 H, m), 6.99 - 7.12 (3 H, m), 3.95 - 4.18 (2 H, m), 3.22 - 3.42 (3 H, m), 3.04 (2 H, t, J=7.42 Hz), 2.27 (3 H, s), 0.97 - 1.13 (1 H, m), 0.46 - 0.63 (2 H, m), 0.29 - 0.46 (2 H, m)

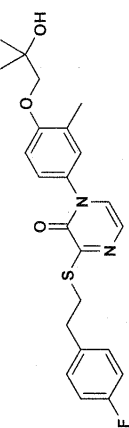
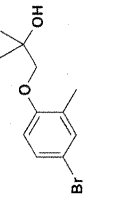
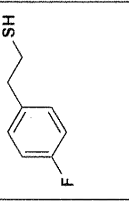
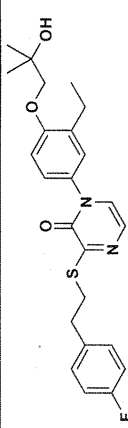
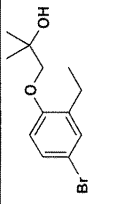
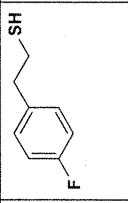
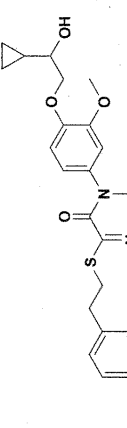
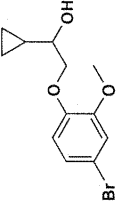
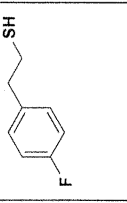
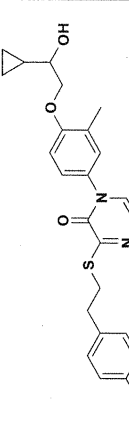
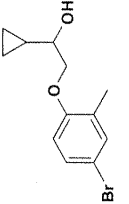
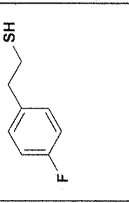
10

20

30

40

【表 3 2】

実施例 No.	構造	アニン/プロミド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
124	 3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパノール ヒドロキシ-2-メチルプロパノール-3- メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			429	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, J=8.66 Hz), 6.95 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.88 (1 H, d, J=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.21 - 3.36 (2 H, m), 2.90 - 3.08 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
125	 1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)- シ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			443	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 6.94 - 7.03 (3 H, m), 6.90 (1 H, d, J=8.25 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.25 - 3.35 (2 H, m), 2.92 - 3.05 (2 H, m), 2.71 (2 H, q), 1.39 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, J=7.56 Hz)
126	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			457	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.28 (2 H, m), 6.95 - 7.03 (6 H, m), 6.90 (1 H, dd, J=8.52, 2.20 Hz), 4.20 (1 H, dd, J=9.62, 2.75 Hz), 4.03 (1 H, dd, J=9.62, 8.25 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.26 - 3.40 (3 H, m), 2.93 - 3.06 (2 H, m), 0.89 - 1.04 (1 H, m), 0.52 - 0.66 (2 H, m), 0.41 - 0.49 (1 H, m), 0.27 - 0.36 (1 H, m)
127	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			441	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.22 - 7.28 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.90 - 7.03 (4 H, m), 4.14 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.24 - 3.41 (3 H, m), 2.93 - 3.05 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.09 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.29 - 0.39 (1 H, m)

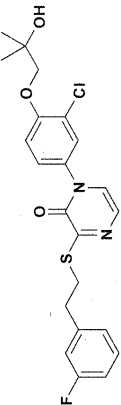
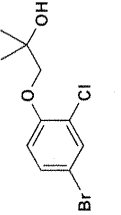
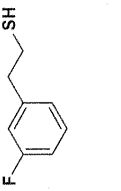
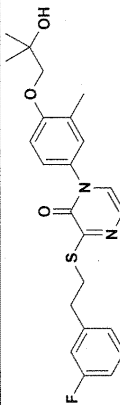
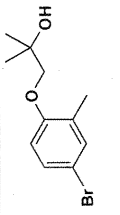
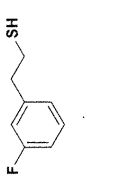
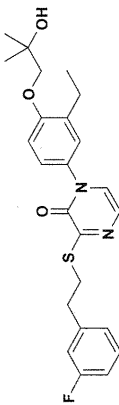
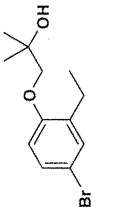
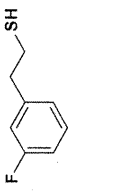
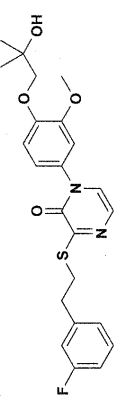
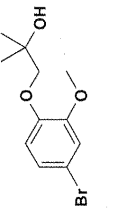
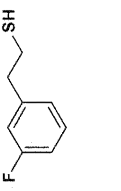
10

20

30

40

【表 3 3】

実施 例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	チオール 成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド 1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
128	 1-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル プロポキシ)フェニル)-3-(3-フルオロ フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			449	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.47 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.21 - 7.34 (3 H, m), 6.88 - 7.10 (5 H, m), 3.89 (2 H, s), 3.27 - 3.37 (2 H, m), 2.97 - 3.06 (2 H, m), 1.40 (6 H, s)
129	 3-(3-フルオロフェニルチオ)-1-(4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			429	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.31 (3 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 6.86 - 7.09 (4 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.27 - 3.35 (2 H, m), 2.96 - 3.05 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
130	 1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ シ)フェニル)-3-(3-フルオロフェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			6			443	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.24 - 7.30 (2 H, m), 7.17 - 7.22 (2 H, m), 6.86 - 7.11 (5 H, m), 3.84 (2 H, s), 3.24 - 3.38 (2 H, m), 2.96 - 3.08 (2 H, m), 2.71 (2 H, q, J=7.70 Hz), 1.38 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, J=7.56 Hz)
131	 3-(3-フルオロフェニルチオ)-1-(4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシ フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			445	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.20 - 7.38 (2 H, m), 6.83 - 7.14 (7 H, m), 3.86 (5 H, s), 3.23 - 3.40 (2 H, m), 2.93 - 3.10 (2 H, m), 1.36 (6 H, s)

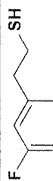
10

20

30

40

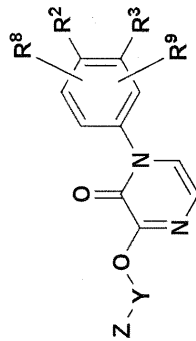
【表 3 4】

実施例、No.	構造	アニリンプロモド成分	チオール成分	方法	収率 (%)	HPLC (分) メソッド1	LC-MS (M+H)	H-NMR データ (CDCl ₃)
132	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)プロパノール 1-(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)チオ)ピリミジン-5-イル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)プロパノール			6			457	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.42 Hz), 6.96 - 7.04 (4 H, m), 6.87 - 6.96 (2 H, m), 4.20 (1 H, dd, J=9.62, 2.75 Hz), 4.03 (1 H, dd, J=9.90, 8.25 Hz), 3.86 (5 H, s), 3.26 - 3.43 (3 H, m), 2.96 - 3.06 (2 H, m), 0.91 - 1.03 (1 H, m), 0.52 - 0.68 (2 H, m), 0.41 - 0.50 (1 H, m), 0.26 - 0.35 (1 H, m)

【表 3 5】

表2

3-オキサ置換-1-アリアルピラジン-2(1H)-オン



実施例 No.	構造	アニン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
133	 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3- フェニルピラジン-2(1H)-オン			1	18	3.71	353	7.27 (m, 5H), 6.93 (m, 5H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H).
134	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(3,4- ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			1	26	3.96	387/389	7.25 (m, 4H), 6.92 (m, 5H), 4.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
135	 3-(4-クロロベンジルオキシ)-1-(3,4- ジメトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			1	68	3.83	373/375	7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)

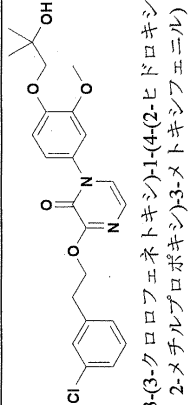
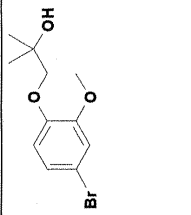
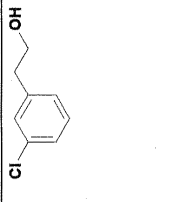
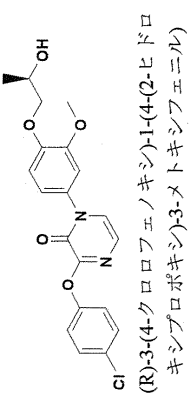
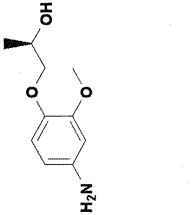
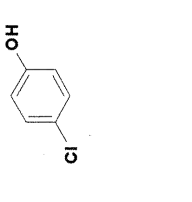
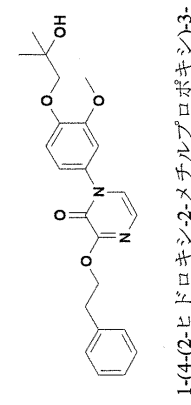
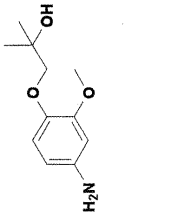
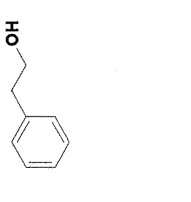
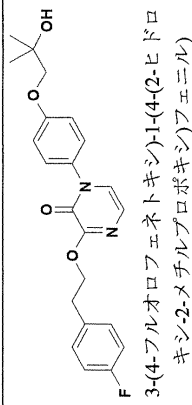
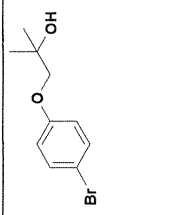
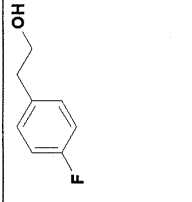
10

20

30

40

【表 3 6】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
136	 3-(3-クロロフェニル)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル) ピラジン-2(1H)-オン			7			445	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.30 (1 H, s), 7.22 (3 H, d, J=4.95 Hz), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 6.83 - 6.91 (3 H, m), 4.54 (2 H, t, J=7.42 Hz), 3.86 (5 H, s), 3.15 (2 H, t, J=7.42 Hz), 1.36 (6 H, s)
137	 (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(2-ヒドロ キシプロポキシ)-3-メトキシフェニル) ピラジン-2(1H)-オン			4		3.59	403/405	7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.2 および 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 3.0 および 9.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 1.0 および 9.6 Hz, 1H), 2.73 (プロードの s, 1H), 1.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H).
138	 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3- メトキシフェニル)-3-フェネトキシ ピラジン-2(1H)-オン			1	5	3.86	411	7.32 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.55 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.18 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).
139	 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(2-ヒドロ キシ-2-メチルプロポキシ)-3-フェニル) ピラジン-2(1H)-オン			7			399	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.38 (4 H, m), 6.95 - 7.05 (4 H, m), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.14 (2 H, s), 1.36 (6 H, s)

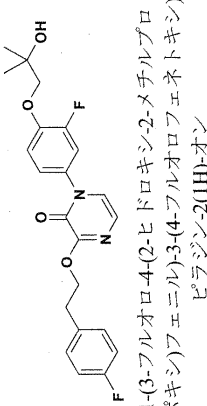
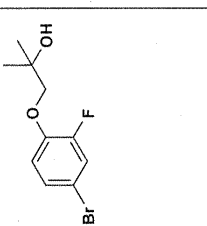
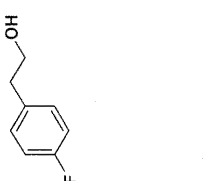
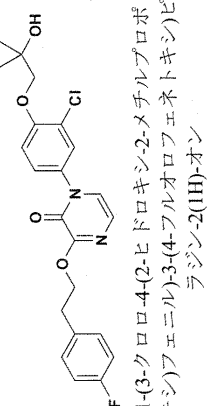
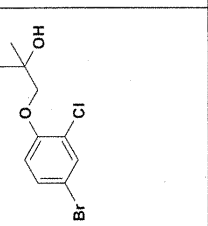
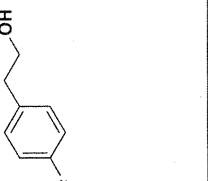
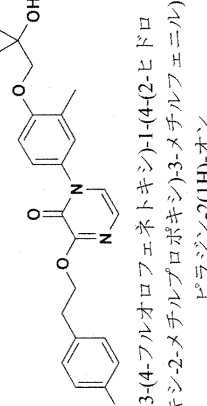
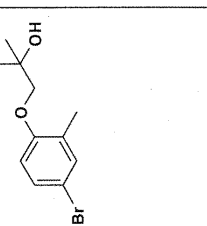
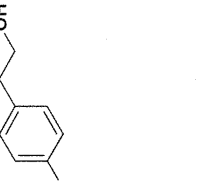
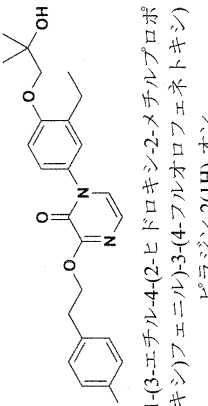
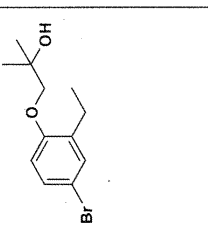
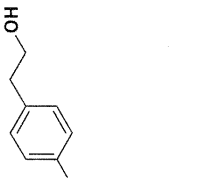
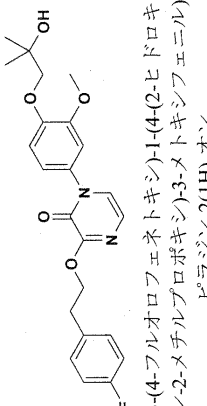
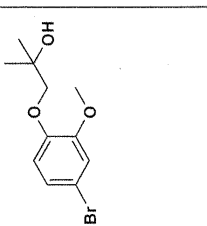
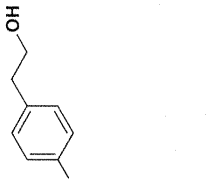
10

20

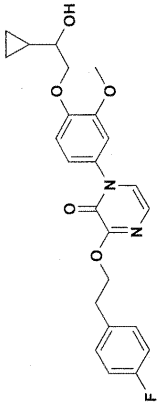
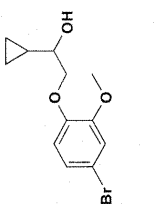
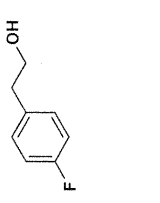
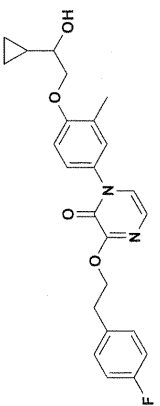
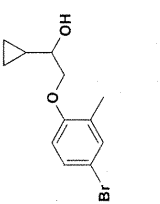
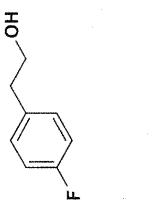
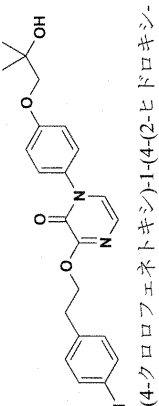
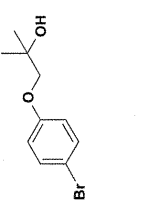
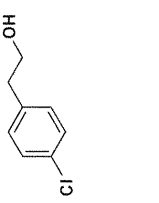
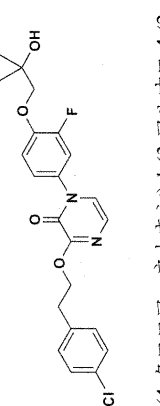
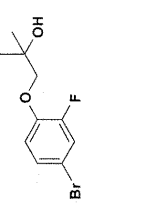
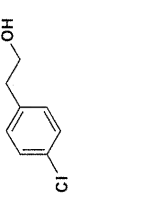
30

40

【表 3 7】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
140	 1-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン			7			417	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.25 - 7.30 (2 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=11.00, 2.47 Hz), 6.96 - 7.15 (4 H, m), 6.75 - 6.90 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.38 (6 H, s)
141	 1-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン			7			433	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.45 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.22 - 7.35 (3 H, m), 6.94 - 7.07 (3 H, m), 6.75 - 6.88 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.15 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.40 (6 H, s)
142	 3-(4-フルオロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			7			413	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.15 - 7.21 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, J=8.66 Hz), 6.89 (1 H, d, J=7.97 Hz), 6.83 (2 H, s), 4.50 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.29 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
143	 1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン			7			427	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.24 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.21 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, J=8.66 Hz), 6.90 (1 H, d, J=9.35 Hz), 6.82 - 6.86 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.14 (2 H, t, J=7.29 Hz), 2.71 (2 H, q), 1.39 (6 H, s), 1.24 (3 H, t, J=7.56 Hz)
144	 3-(4-フルオロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン			7			429	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.32 (2 H, m), 6.94 - 7.03 (4 H, m), 6.82 - 6.90 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.85 (5 H, s), 3.14 (2 H, t, J=7.29 Hz), 1.36 (6 H, s)

【表 3 8】

実施例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
145	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロ フェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン			7			441	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.24 - 7.32 (2 H, m), 6.95 - 7.04 (4 H, m), 6.83 - 6.91 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 4.20 (1 H, dd, J=9.76, 2.89 Hz), 4.03 (1 H, dd, J=9.90, 8.25 Hz), 3.31 - 3.43 (1 H, m), 3.14 (2 H, t, J=7.29 Hz), 0.90 - 1.05 (1 H, m), 0.52 - 0.68 (2 H, m), 0.41 - 0.49 (1 H, m), 0.26 - 0.35 (1 H, m)
146	 1-(4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ フェネトキシ)ピラジン-2(1H)-オン			7			425	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.25 - 7.31 (2 H, m), 7.16 - 7.20 (2 H, m), 6.95 - 7.02 (2 H, m), 6.90 - 6.94 (1 H, m), 6.81 - 6.86 (2 H, m), 4.50 (2 H, t, J=7.29 Hz), 4.14 (1 H, dd, J=9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=9.35, 7.15 Hz), 3.36 (1 H, dt, J=8.45, 3.61 Hz), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 2.27 (3 H, s), 0.99 - 1.09 (1 H, m), 0.55 - 0.70 (2 H, m), 0.43 - 0.51 (1 H, m), 0.30 - 0.39 (1 H, m)
147	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ- 2-メチルプロポキシ)フェニル) ピラジン-2(1H)-オン			7			415	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.32 (2 H, d), 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.02 (2 H, d), 6.84 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.83 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.36 (6 H, s)
148	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(3-フルオロ-4-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)ピ ラジン-2(1H)-オン			7			433	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.18 - 7.31 (5 H, m), 7.03 - 7.15 (2 H, m), 6.75 - 6.89 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.15 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.38 (6 H, s)

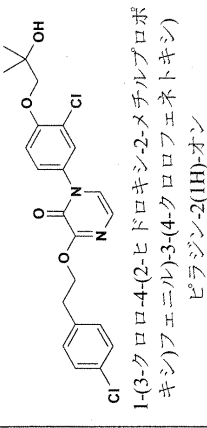
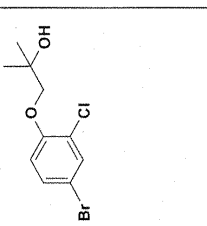
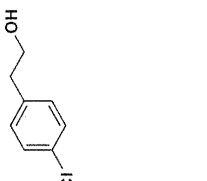
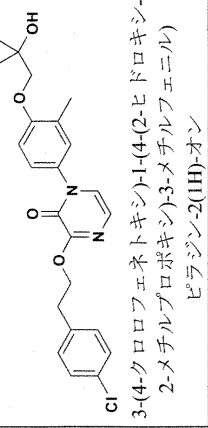
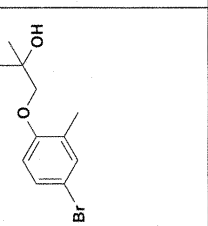
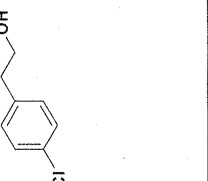
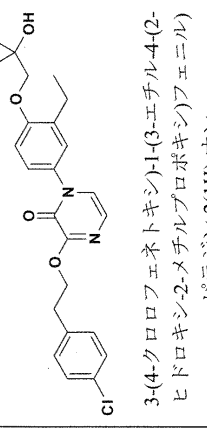
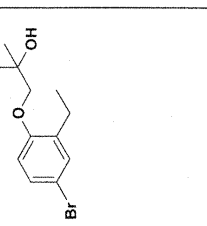
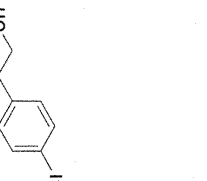
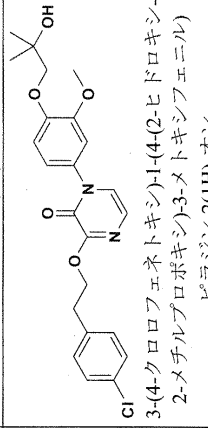
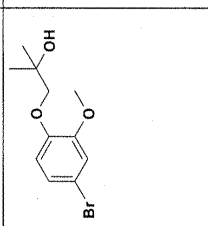
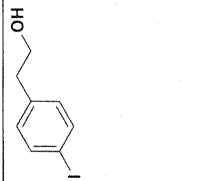
10

20

30

40

【表 3 9】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
149	 1-(3-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチルピロリジン-2(1H)-オン			7			449	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.45 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.22 - 7.32 (5 H, m), 7.00 (1 H, d, J=8.80 Hz), 6.77 - 6.90 (2 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.89 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 1.40 (6 H, s)
150	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-ピラジジン-2(1H)-オン			7			429	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.30 (4 H, m), 7.14 - 7.20 (2 H, m), 6.88 (1 H, d, J=8.25 Hz), 6.83 (2 H, s), 4.51 (2 H, t, J=7.15 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.15 Hz), 2.29 (3 H, s), 1.38 (6 H, s)
151	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-ピラジジン-2(1H)-オン			7			443	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.29 (4 H, m), 7.16 - 7.21 (2 H, m), 6.90 (1 H, d, J=9.35 Hz), 6.84 (2 H, q, J=4.49 Hz), 4.51 (2 H, t, J=7.29 Hz), 3.84 (2 H, s), 3.13 (2 H, t, J=7.29 Hz), 2.71 (2 H, q, J=7.51 Hz), 1.39 (6 H, s), 1.23 (3 H, t, J=7.56 Hz)
152	 3-(4-クロロフェネトキシ)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-ピラジジン-2(1H)-オン			7			445	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.18 - 7.33 (4 H, m), 6.93 - 7.04 (2 H, m), 6.79 - 6.91 (3 H, m), 4.51 (2 H, t, J=7.15 Hz), 3.85 (5 H, s), 3.14 (2 H, t, J=7.29 Hz), 1.36 (6 H, s)

10

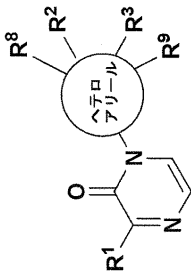
20

30

40

【表 4 1】

表3
3-置換-1-へテロアリアルピラジン-2(1H)-オン



実施例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
157				8			438	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.41 (1 H, d, J=2.47 Hz), 8.09 (1 H, dd, J=9.07, 2.75 Hz), 7.72 - 7.79 (4 H, m), 7.35 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.24 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.19 (1 H, d, J=4.67 Hz), 4.25 (2 H, s), 1.33 (6 H, s).
158				8			454	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.25 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.84 (1 H, dd, J=8.80, 2.75 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.37 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.31 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.17 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.00 (1 H, d, J=8.80 Hz), 4.19 (2 H, s), 1.31 (6 H, s).
159				8			398	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.39 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.15 - 7.33 (6 H, m), 6.98 (1 H, d, J=8.79 Hz), 4.18 (2 H, s), 3.30 - 3.38 (2 H, m), 2.91 - 3.08 (2 H, m), 1.31 (6 H, s).

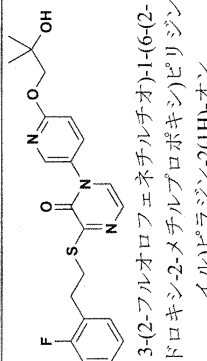
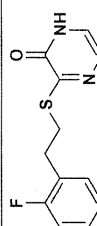
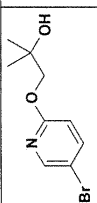
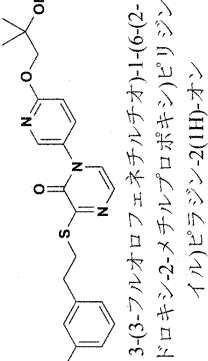
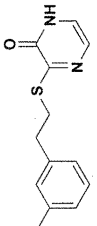
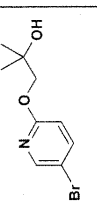
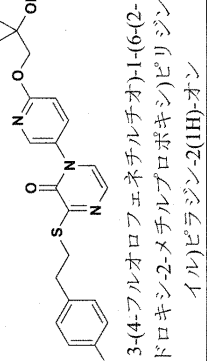
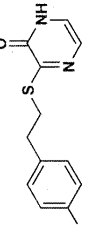
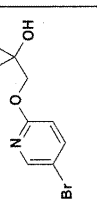
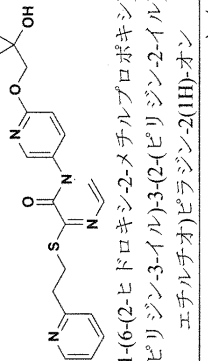
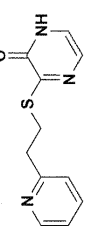
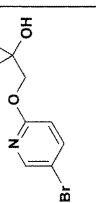
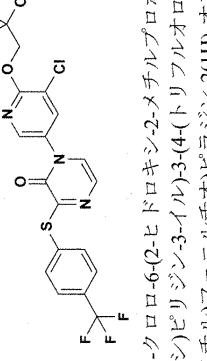
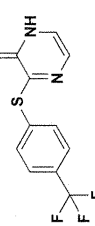
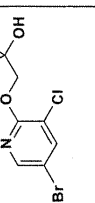
10

20

30

40

【表 4 2】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
160	 3-(2-フルオロフェネチルチオ)1-(6-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3- イル)ピラジン-2(1H)-オン			8			416	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.22 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.37 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.28 - 7.35 (1 H, m), 7.17 - 7.28 (2 H, m), 6.88 - 7.16 (3 H, m), 4.18 (1 H, s), 3.25 - 3.43 (2 H, m), 3.04 (2 H, t, J=7.47 Hz), 1.30 (6 H, s)
161	 3-(3-フルオロフェネチルチオ)1-(6-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3- イル)ピラジン-2(1H)-オン			8			416	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.40 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 6.89 - 7.14 (4 H, m), 4.18 (1 H, s), 3.29 - 3.40 (2 H, m), 2.95 - 3.06 (2 H, m), 1.30 (6 H, s)
162	 3-(4-フルオロフェネチルチオ)1-(6-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリジン-3- イル)ピラジン-2(1H)-オン			8			416	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.15 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.73 (1 H, dd, J=8.90, 2.75 Hz), 7.31 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.15 - 7.26 (3 H, m), 6.85 - 7.00 (3 H, m), 4.10 (2 H, s), 3.22 - 3.29 (2 H, m), 2.89 (2 H, t, J=7.58 Hz), 1.23 (6 H, s)
163	 1-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピリジン-3-イル)-3-(2-(ピリジン-2-イル) エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			8			399	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.40 - 8.54 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.72 - 7.86 (2 H, m), 7.35 - 7.44 (2 H, m), 7.23 - 7.32 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J=9.01 Hz), 4.18 (2 H, s), 3.47 (2 H, t, J=7.36 Hz), 3.19 (2 H, t, J=7.36 Hz), 1.30 (6 H, s)
164	 1-(5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキ シ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロ メチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			8			472	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.11 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.89 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.71 (4 H, s), 7.16 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.95 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.30 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)

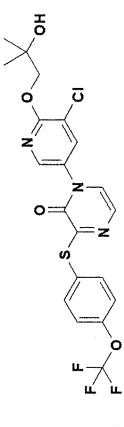
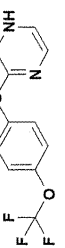
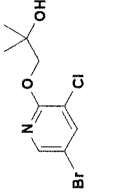
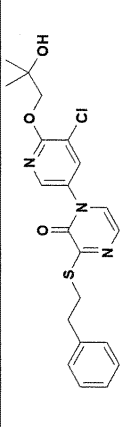
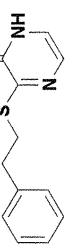
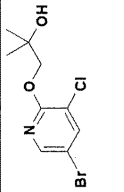
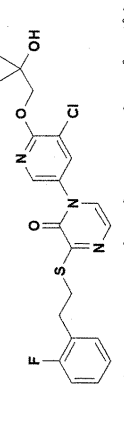
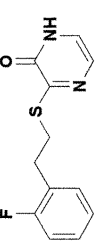
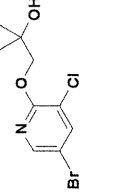
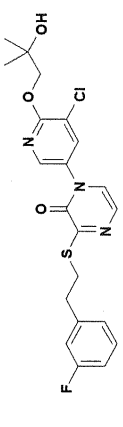
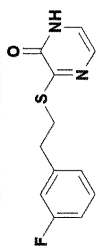
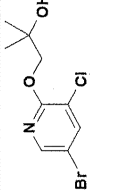
10

20

30

40

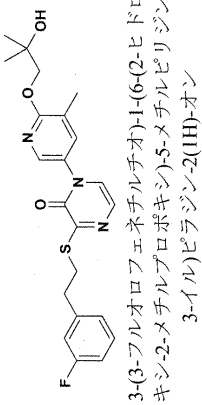
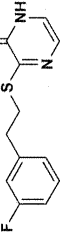
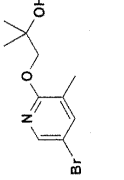
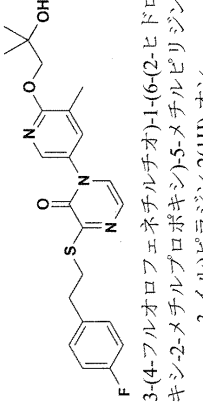
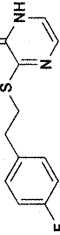
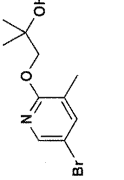
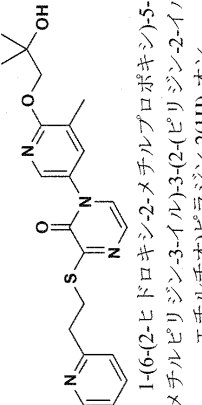
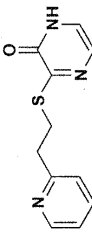
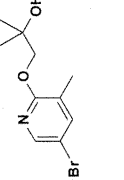
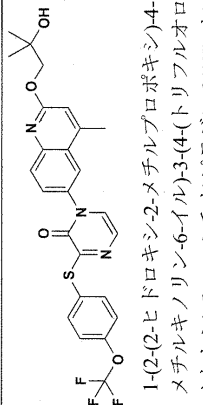
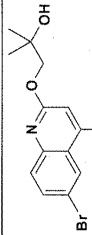
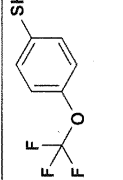
【表 4 3】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
165	 1-(5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ シ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			8			488	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.10 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.88 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.30 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.16 (1 H, d, J=4.67 Hz), 6.94 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.30 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
166	 1-(5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ シ)ピリジン-3-イル)-3-(フェニルチオ) ピラジン-2(1H)-オン			8			432	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.09 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.86 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.21 - 7.37 (6 H, m), 6.91 (1 H, d, J=4.39 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.28 - 3.43 (2 H, m), 2.94 - 3.09 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
167	 1-(5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ シ)ピリジン-3-イル)-3-(2-フルオロフェニル チオ)ピラジン-2(1H)-オン			8			450	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.08 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.86 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.16 - 7.33 (3 H, m), 6.98 - 7.13 (2 H, m), 6.90 (1 H, d, J=4.61 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.29 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, J=7.69 Hz), 1.37 (6 H, s)
168	 1-(5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ シ)ピリジン-3-イル)-3-(3-フルオロフェニル チオ)ピラジン-2(1H)-オン			8			450	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.09 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.86 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.26 - 7.34 (2 H, m), 7.06 (1 H, d, J=7.70 Hz), 6.98 - 7.03 (1 H, m), 6.89 - 6.97 (2 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.27 - 3.40 (2 H, m), 2.94 - 3.10 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)

【表 4 4】

実施例. No.	構造	アニン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
169				8			433	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.57 (1 H, d, J=3.85 Hz), 8.08 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.85 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.63 (1 H, td, J=7.63, 1.79 Hz), 7.31 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.24 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.11 - 7.18 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.29 (2 H, s), 3.45 - 3.59 (2 H, m), 3.22 (2 H, t, J=7.42 Hz), 1.37 (6 H, s)
170				8			452	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.00 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.67 - 7.76 (4 H, m), 7.60 (1 H, d, J=1.92 Hz), 7.14 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.96 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.28 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.36 (6 H, s)
171				8			468	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.00 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.57 - 7.65 (3 H, m), 7.29 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.14 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.94 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.28 (2 H, s), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
172				8			412	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.58 (1 H, d, J=1.65 Hz), 7.27 - 7.36 (5 H, m), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 6.91 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.27 - 3.40 (2 H, m), 2.95 - 3.11 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
173				8			430	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.58 (1 H, d, J=1.92 Hz), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 7.18 - 7.24 (1 H, m), 7.00 - 7.12 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.29 - 3.41 (2 H, m), 3.07 (2 H, t, J=7.70 Hz), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)

【表 4 5】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
174	 3-(3-フルオロフェネチルチオ)-1-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2(1H)-オン			8			430	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.58 (1 H, d, J=1.92 Hz), 7.27 - 7.32 (1 H, m), 7.26 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.06 (1 H, d, J=7.70 Hz), 6.98 - 7.04 (1 H, m), 6.89 - 6.95 (2 H, m), 4.27 (2 H, s), 3.25 - 3.38 (2 H, m), 2.94 - 3.08 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
175	 3-(4-フルオロフェネチルチオ)-1-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2(1H)-オン			8			430	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.98 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.58 (1 H, d, J=1.92 Hz), 7.28 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.21 - 7.25 (2 H, m), 7.00 (2 H, t, J=8.66 Hz), 6.91 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.22 - 3.38 (2 H, m), 2.92 - 3.07 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
176	 1-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			8			413	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.57 (1 H, d, J=3.85 Hz), 7.97 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.62 (1 H, td, J=7.63, 1.79 Hz), 7.57 (1 H, d, J=1.92 Hz), 7.29 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.24 (1 H, d, J=7.97 Hz), 7.15 (1 H, dd, J=6.60, 4.95 Hz), 6.90 (1 H, d, J=4.67 Hz), 4.27 (2 H, s), 3.51 (2 H, t, J=7.42 Hz), 3.22 (2 H, t, J=7.42 Hz), 2.27 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
177	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-メチルピリジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			518	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.08 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.93 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.65 - 7.74 (3 H, m), 7.43 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.38 (2 H, d, J=7.97 Hz), 7.22 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.98 (1 H, d, J=1.10 Hz), 4.31 (2 H, s), 2.66 (3 H, d, J=1.10 Hz), 1.34 (6 H, s)

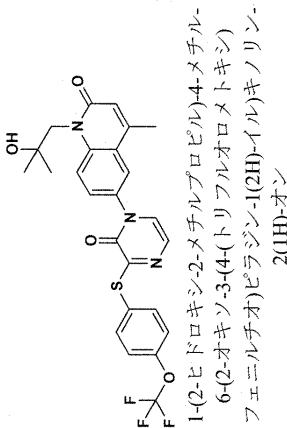
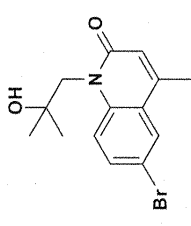
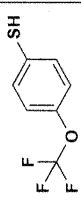
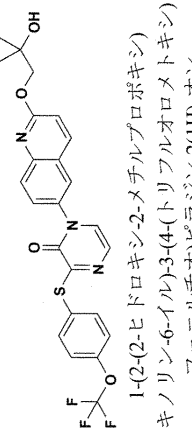
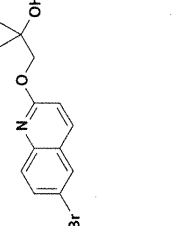
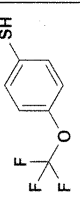
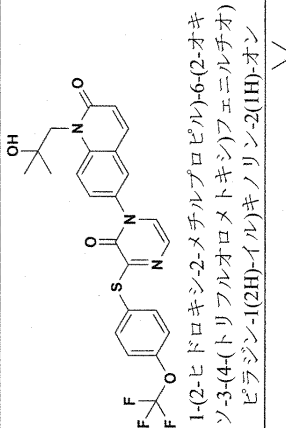
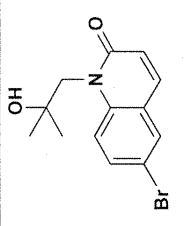
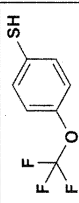
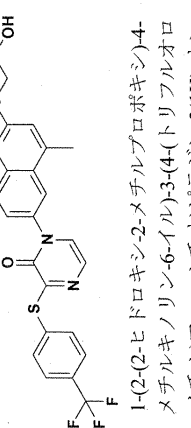
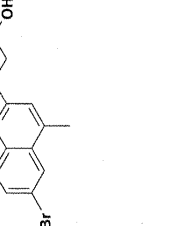
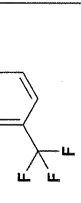
10

20

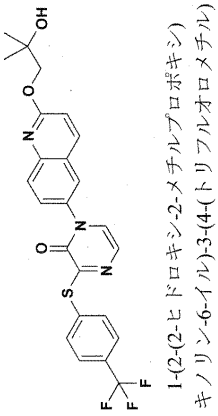
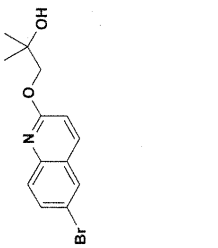
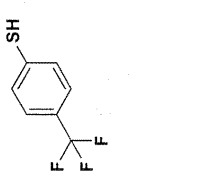
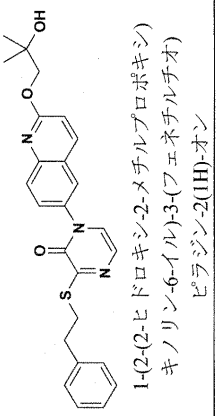
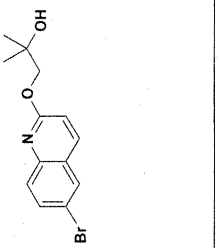
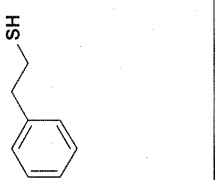
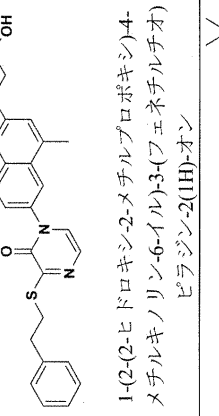
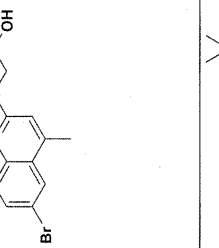
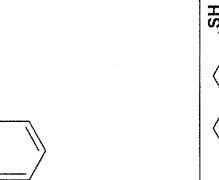
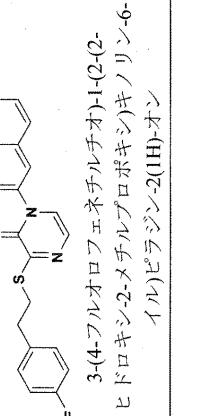
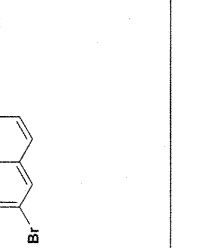
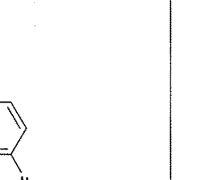
30

40

【表 4 6】

実施例 No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
178	 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-6-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラジン-1(2H)-イル)キノリン-2(1H)-オン			6			518	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.09 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.96 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.64 - 7.75 (3 H, m), 7.29 - 7.49 (3 H, m), 7.21 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.69 (1 H, s), 4.38 - 4.58 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 1.28 (6 H, s)
179	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラジン-2(1H)-イル)キノリン-2(1H)-オン			6			504	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.21 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.90 - 7.98 (2 H, m), 7.73 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.67 (2 H, d), 7.35 - 7.42 (3 H, m), 7.21 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.11 (1 H, d, J=9.07 Hz), 4.34 (2 H, s), 1.35 (6 H, s)
180	 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラジン-1(2H)-イル)キノリン-2(1H)-オン			6			504	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.08 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.97 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.84 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.63 - 7.73 (3 H, m), 7.31 - 7.42 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.78 (1 H, d, J=9.35 Hz), 4.50 (2 H, s), 1.29 (6 H, s)
181	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2(1H)-イル)キノリン-2(1H)-オン			6			502	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.89 - 8.00 (2 H, m), 7.68 - 7.79 (4 H, m), 7.64 (1 H, dd, J=8.79, 2.42 Hz), 7.19 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.11 (1 H, d, J=4.39 Hz), 6.92 (1 H, d, J=0.88 Hz), 4.41 (2 H, s), 2.64 (3 H, s), 1.36 (6 H, s)

【表 4 7】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
182	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)キノリン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			488	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.06 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.94 (1 H, d, J=9.01 Hz), 7.85 (1 H, d, J=2.42 Hz), 7.64 - 7.78 (5 H, m), 7.18 (1 H, d, J=4.61 Hz), 7.11 (1 H, d, J=4.39 Hz), 7.06 (1 H, d, J=9.01 Hz), 4.43 (2 H, s), 1.38 (6 H, s)
183	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)キノリン-6-イル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			448	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=8.78 Hz), 7.92 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.51 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.91, 2.38 Hz), 7.28 - 7.36 (5 H, m), 7.20 - 7.28 (1 H, m), 7.02 - 7.09 (2 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.28 - 3.44 (2 H, m), 2.93 - 3.12 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
184	 1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-メチルキノリン-6-イル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン			6			462	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.88 - 7.98 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, J=8.91, 2.38 Hz), 7.20 - 7.37 (6 H, m), 7.07 (1 H, d, J=4.27 Hz), 6.90 (1 H, s), 4.40 (2 H, s), 3.30 - 3.39 (2 H, m), 2.98 - 3.12 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
185	 3-(4-フルオロフェネチルチオ)-1-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)キノリン-6-イル)ピラジン-2(1H)-オン			6			466	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.94, 2.34 Hz), 7.32 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 6.92 - 7.12 (4 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.43 - 3.57 (2 H, m), 3.25 - 3.33 (2 H, m), 2.91 - 3.08 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)

10

20

30

40

【表 4 8】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	HNMR データ (CDCl ₃)
186	 3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]ピリジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン			6			480	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.88 - 7.97 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.33 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.01 (2 H, t, J=8.66 Hz), 6.90 (1 H, s), 4.40 (2 H, s), 3.27 - 3.38 (2 H, m), 2.95 - 3.08 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
187	 3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]ピリジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン			6			466	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.34 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.27 - 7.31 (1 H, m), 6.99 - 7.10 (4 H, m), 6.89 - 6.97 (1 H, m), 4.42 (2 H, s), 3.30 - 3.38 (2 H, m), 2.98 - 3.08 (2 H, m), 1.37 (6 H, s)
188	 3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]ピリジン-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン			6			480	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.95 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.91 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.62 (1 H, dd, J=8.94, 2.34 Hz), 7.34 (1 H, d, J=4.67 Hz), 7.28 (1 H, dd, J=7.97, 1.92 Hz), 7.00 - 7.10 (3 H, m), 6.89 - 6.97 (2 H, m), 4.40 (2 H, s), 3.28 - 3.41 (2 H, m), 2.97 - 3.10 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)
189	 1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン			6			477	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.28 (1 H, s), 7.70 - 7.80 (2 H, m), 7.55 - 7.61 (2 H, m), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.11 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.19 (2 H, s), 1.14 (6 H, s)

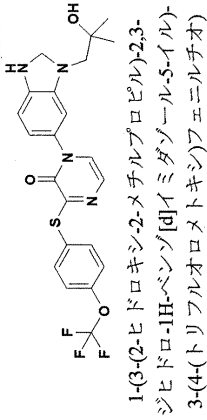
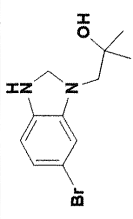
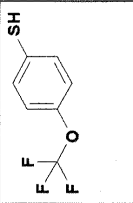
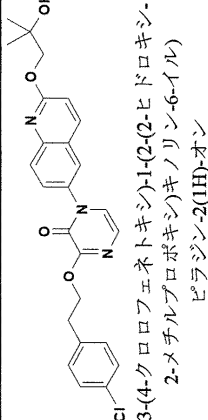
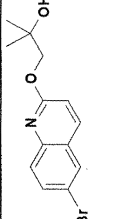
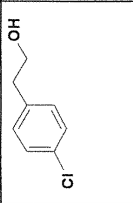
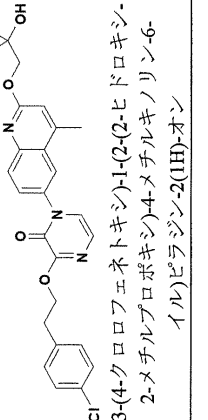
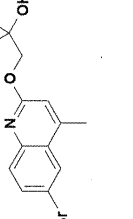
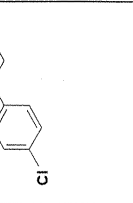
10

20

30

40

【表 4 9】

実施例. No.	構造	アニリン/プロミド 成分	アルコール 成分	方法	収率 (%)	HPLC	LC-MS	¹ H NMR データ (CDCl ₃)
190	 1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			6			477	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 8.30 (1 H, s), 7.76 - 7.85 (2 H, m), 7.65 - 7.71 (2 H, m), 7.34 - 7.42 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.29 (2 H, s), 1.24 (6 H, s)
191	 1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-(クロロメチル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			7			466	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.92 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.80 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.64 (1 H, dd, J=8.94, 2.34 Hz), 7.23 - 7.30 (4 H, m), 7.04 (1 H, d, J=8.80 Hz), 6.95 (1 H, d, J=4.67 Hz), 6.90 (1 H, d, J=4.67 Hz), 4.54 (2 H, t, J=7.15 Hz), 4.42 (2 H, s), 3.15 (2 H, t, J=7.29 Hz), 1.37 (6 H, s)
192	 1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-(クロロメチル)フェニル)ピラジン-2(1H)-オン			7			480	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.88 - 7.95 (2 H, m), 7.61 (1 H, dd, J=8.80, 2.47 Hz), 7.27 - 7.30 (4 H, m), 6.96 (1 H, d, J=4.67 Hz), 6.90 (2 H, d, J=4.67 Hz), 4.54 (2 H, t, J=7.15 Hz), 4.40 (2 H, s), 3.15 (2 H, t, J=7.15 Hz), 2.62 (3 H, s), 1.35 (6 H, s)

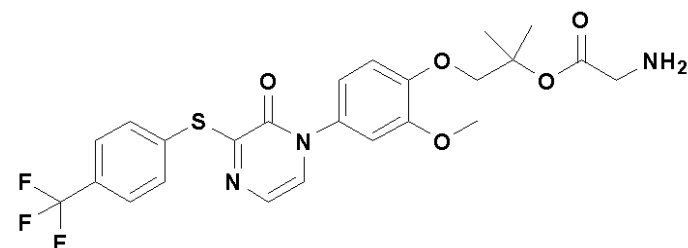
溶解性および曝露性を高めるために、選択した第二級および第三級アルコールからプロドラッグを製造した。第三級アルコールのグリシンエステルを除いた全てのアミノ酸エステルを製造するための標準的な条件を、実施例193に例示する。第三級アルコールのグリシンエステルの製造を実施例202に例示する。リン酸エステルプロドラッグの製造を実施例204に例示する。

【0147】

実施例193

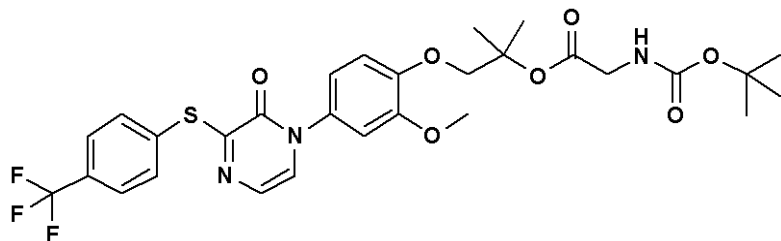
1-(2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル 2-アミノアセテート

【化86】



パートA. 1-(2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセテート

【化87】



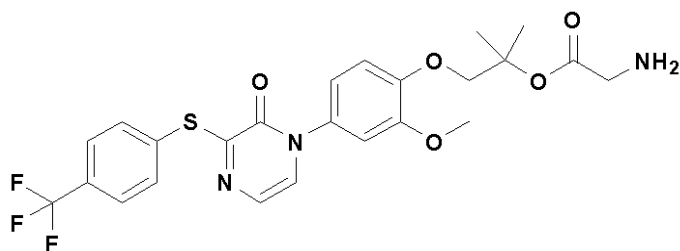
CH₂Cl₂ (60 mL) 中の実施例36で製造したアルコール (3.0 g, 6.4 mmol)、4-ピロリジノピリジン (0.95 g, 6.4 mmol) および BOC-グリシン (3.4 g, 19 mmol) の攪拌した懸濁液に、42 °C で、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 mL, 19 mmol) を 3.5 時間かけて添加した。還流で 2.5 時間攪拌した後、HPLC 分析により 25% アルコールがまだ残存していることが示された。さらなる BOC-グリシン (3.4 g, 19 mmol) を添加した後、さらなる N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 mL, 19 mmol) をゆっくりと 3.5 時間かけて添加し；その後、HPLC 分析により <5% のアルコールの残存が示された。該反応液を室温に冷却した後、ヒドラジン-水和物 (18 mL, 370 mmol) を添加した。5 分間攪拌した後、該反応混合液を 0 °C に冷却し、濾過した。該濾過物を冷 1M HCl (3x20 mL) および冷 2% NaHCO₃ (3x20 mL) で連続して洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 5.6 g の粗生成物を得た。該残渣をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル 230-400 メッシュ、グラジエント溶出：47 分かけて 0 ~ 60% EtOAc/ヘキサン) して、目的のエステルを得た (3.9 g, 88% 収率)。HPLC 4.42 分。

LC MS (M+1 = 624), H-NMR (CDCl₃) 7.72 (m, 4H), 7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.5 および 8.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【0148】

パートB. 1-(2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イル 2-アミノアセテート

【化 8 8】



パートAに記載のBOC化グリシンエステル(3.9 g, 6.2 mmol)を、1:2 TFA/CH₂Cl₂(145 mL)により、室温で25分間処理した。揮発物を減圧下で除去した後、CH₂Cl₂(3x8 mL)と共エバポレートして残余TFAを除去し、減圧下で20分間乾燥させた。CH₂Cl₂(70 mL)に溶解させた後、該溶液を冷5% NaHCO₃(3x30 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮し、3.3 gの粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(120 gシリカゲル, 24分かけて0~5%MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、目的の遊離アミンを得た(2.5 g, 77%収率)。HPLC 3.72分. LC MS 2.18分 (M+1 = 524), H-NMR (CDCl₃) 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 (ブロードのs, 2H).

10

【0149】

実施例194から201

20

実施例194から201は、実施例193と同様の方法において、適当なアルコールおよびBOCグリシンを用いた後でBOC基のTFAを除去することにより製造した。

表4

グリシンプロドラッグエステル

【表 50】

実施例 No.	グリシンエステルの実施例 No.	HPLC (メソッド 1)	LC MS	¹ H-NMR (CDCl ₃)
194	38	3.86	540	7.55 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2 および 8.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 1.50 (s, 6H).
195	32	3.59	470	7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.3 および 8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
196	50	3.78	484	7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.2 および 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.63 (q, H = 7.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.7 Hz, 3H).
197	65		482	7.25-7.09 (m, 8H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (2, 2H), 3.23 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 7.2 および 8.2 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
198	87		524	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.40 (2 H, ブロード. s.), 7.59 (2 H, d, J=8.78 Hz), 7.28 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.09 - 7.23 (3 H, m), 6.97 (2 H, d, J=4.27 Hz), 4.22 (2 H, ブロード. s.), 3.79 (2 H, br. s.), 2.27 (3 H, s), 1.62 (6 H, s)
199	88		544	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.65 (2 H, d, J=9.07 Hz), 7.61 (1 H, d, J=2.47 Hz), 7.34 - 7.43 (3 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.16 (1 H, d, J=4.40 Hz), 4.38 (2 H, s), 3.75 (2 H, s), 1.68 (6 H, s)
200	123		486	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.38 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.29 (2 H, dd, J=8.52, 5.50 Hz), 7.19 - 7.25 (3 H, m), 6.98 - 7.05 (3 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.31 - 3.35 (2 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.56 Hz), 2.28 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)
201	113		468	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₃) δ ppm 7.39 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.25 - 7.31 (4 H, m), 7.17 - 7.25 (4 H, m), 7.03 (1 H, d, J=8.25 Hz), 4.28 (2 H, s), 3.74 (2 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.91 - 3.04 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)

【0150】

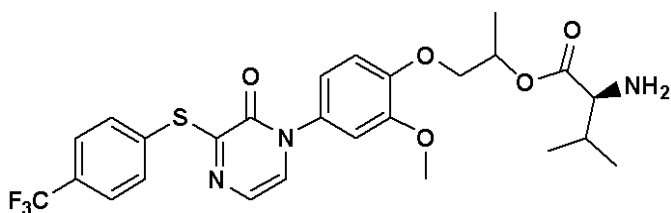
必要であれば、該アミノ酸プロドラッグエステルを対応するHCl塩に変換してもよい。例えば、実施例197のHCl塩は、化合物(0.655 mg, 1.36mmol)をCH₂Cl₂(10 mL)およびMeOH(1 mL)に溶解させて、-30℃に冷却することにより製造された。1N HCl/エーテル(2.3 mL, 1.7当量)を攪拌しながら添加した。減圧でエバポレートし、目的の塩を得た(0.71 g)。LC MSは遊離塩基と一致していた。H-NMR (CD₃OD) 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.13 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.23 (d, J = 7.4, 15.4 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 8.0 および 15.4 Hz, 2H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0151】

実施例202

1-(2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエート

【化89】



10

18 mLのCH₂Cl₂中の、実施例71に記載のアルコール(0.882 g, 1.949 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.714 g, 5.85 mmol)およびN-(t-ブトキシカルボニル)-L-バリン(1.271 g, 5.85 mmol)の攪拌した混合液に、室温で、WSC(1.121 g, 5.85 mmol)を添加した。周囲温度で30分間攪拌した後、該反応混合液を分液漏斗に移し入れ、冷5% H₂SO₄(3x)、5% Na₂CO₃(2x)、および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒をエバポレートして、1.03 gの粗生成物をBOCアミンとして得た。該粗生成物をTFA/CH₂Cl₂の1:2混合液(18 mL)に溶解させた。15分間攪拌した後、該溶媒を減圧でエバポレートした。該残渣をCH₂Cl₂と共に分液漏斗に移し入れ、冷5% Na₂CO₃(2x)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、溶媒をエバポレートした後、790 mgの粗生成物を得た。該生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(80 gシリカゲル, グラジエント溶出: 24分かけて1~8%MeOH/CH₂Cl₂)により精製し、目的のバリンエステルを遊離塩基として得た(0.69 g, 64%収率)。

20

【0152】

HPLC(メソッド1) 3.84分. LC MS 2.26分 (M+1 = 552), H-NMR (CDCl₃) 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4 および 8.5 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz), 0.98 (m, 3H), 0.92 (m, 3H).

【0153】

該化合物をCH₂Cl₂(9 mL)に溶解させることにより、実施例176のHCl塩を製造した。該溶液を-30℃に冷却した後、1N HCl/エーテル(2.85 mL, 1.7当量)を、攪拌しながら添加した。黄色の沈殿物を集めて乾燥させ、HCl塩を得た(0.74 g)。

30

【0154】

LC MSは遊離塩基と一致していた。H-NMR (CDCl₃) 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4および8.5 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz), 1.12 (m, 6H).

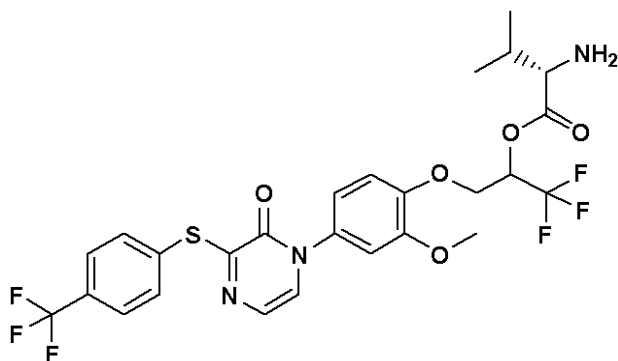
【0155】

実施例203

(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3-(2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエート

40

【化 9 0】



10

実施例202における記載と同様の方法で、実施例74に記載のアルコールのバリニエステルを製造した。

【0156】

t = 2.35分でのLC MS。 (m+1 = 606) Phenomenex S5 C18 4.6X30 mm カラム/ 5 mL/分で2分かけて水-MeOH-TFA 90:10:0.1~10:90:0.1グラジエント、およびグラジエントの最後に1分のホールド。

【0157】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (dd, J=35.13, 6.92 Hz, 6 H), 1.97 - 2.20 (m, 1 H), 3.42 (d, J=4.78 Hz, 1 H), 3.86 (s, 4 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.44 (d, J=11.08, 3.53 Hz, 1 H), 5.73 - 5.87 (m, 1 H), 6.91 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.13 (d, J=4.53 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 4 H).

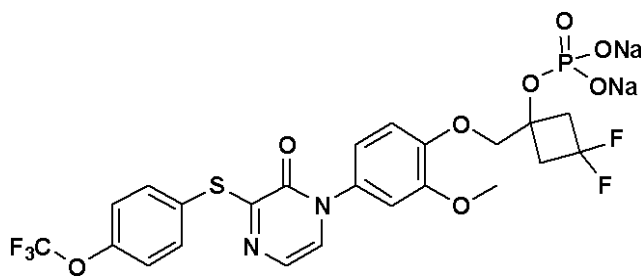
20

【0158】

実施例204

3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ナトリウム

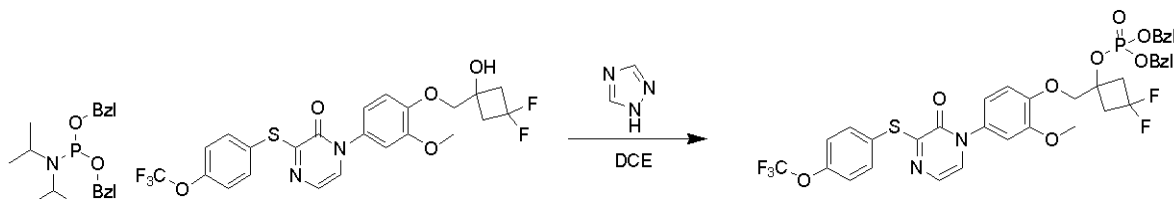
【化 9 1】



30

パートA. 3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ジベンジル

【化 9 2】



40

DCE(20 mL)中のジベンジル ジイソプロピルホスホアミダイト(135 mg, 0.390 mmol)、1-(4-((3,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(実施例75)(69 mg, 0.130 mmol)および1H-1,2,4-トリアゾール(27.0 mg, 0.390 mmol)の混合液を、還流で6時間攪拌した。該混合液を室温に冷却した。30%過酸化水素/水(10 mL)をゆっくりと添加し、該混合液を室温で30分間攪拌した。該混合物を、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(40 mL)

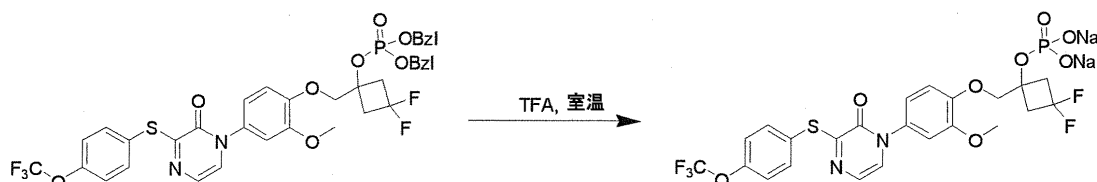
50

で希釈し、DCM(50 ml)で抽出した。DCM層を、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。該粗生成物をISCOシリカゲルカラム(40 g)により精製し、該生成物を、ヘキサン～100%酢酸エチルを用いて10分で溶出した。3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ジベンジル(79 mg, 0.100 mmol, 77%収率)をオフホワイト色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.57 - 7.66 (2 H, m), 7.27 - 7.39 (12 H, m), 7.13 (1 H, d, J=4.53 Hz), 6.81 - 7.00 (4 H, m), 4.97 - 5.14 (4 H, m), 4.29 (2 H, s), 3.75 (3 H, s), 2.93 - 3.20 (4 H, m).

【0159】

パートB. 3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ナトリウム
【化93】

10



3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ジベンジル(79 mg, 0.100 mmol)/TFA(2 mL)溶液を室温で3.5時間攪拌した。該混合液を濃縮した。該粗生成物を、プレパラティブHPLC(Phenomenex, Luna 5ミクロン 25 x 250 mm, 流速 = 30 ml/分, グラジエント = 10分で20%A～100%B, A = 90% H_2O /10%MeOH/0.1%TFA, B = 10% H_2O /90%MeOH/0.1%TFA)により精製した。46 mg, 0.075 mmolを黄色のガム状物質として得た。A CN(2 ml)中の黄色のガム状物質に、0.5 N 炭酸水素ナトリウム水溶液(302 μ l, 0.151 mmol)を添加し、該混合液を水(5 ml)で希釈した。次いで、該溶液を凍結乾燥させた(lyophilized)。3,3-ジフルオロ-1-((2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)メチル)シクロブチルリン酸ナトリウム(51.08 mg, 0.078 mmol, 78%収率)をオフホワイト色の粉末として得た。MS (M+H=611).

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.54 - 7.63 (2 H, m), 7.19 - 7.33 (3 H, m), 7.02 - 7.17 (3 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.44, 2.39 Hz), 4.28 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.13 - 3.32 (2 H, m), 2.75 - 2.90 (2 H, m).

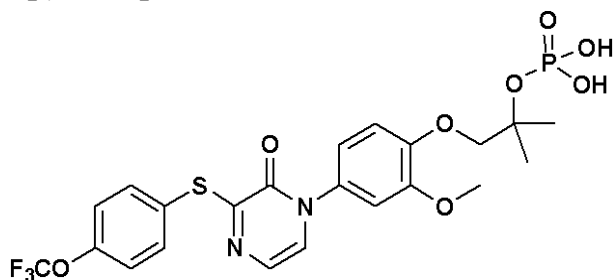
30

【0160】

実施例205

1-(2-メトキシ-4-(2-オキシ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニルチオ)ピラジン-1(2H)-イル)フェノキシ)-2-メチルプロパン-2-イルリン酸ナトリウム

【化94】



40

実施例204における記載と同様の方法で、実施例38に記載のアルコールのホスフェートプロドラッグを製造した。MS (M+H=561). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.57 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.28 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.20 (1 H, d, J=4.28 Hz), 6.97 - 7.12 (3 H, m), 6.88 (1 H, dd, J=8.56, 2.27 Hz), 4.00 (2 H, s), 3.78 (3 H, s), 1.48 (6 H, s).

50

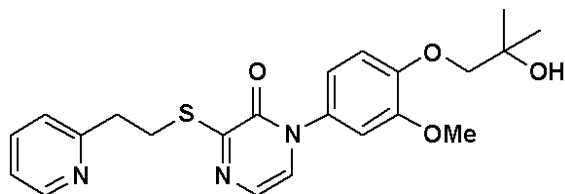
【0161】

以下の実験の説明は、実施例27、95、110、113、および124に記載の具体的な化合物の製造を例示する。

【0162】

実施例27

【化95】



10

1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)-エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

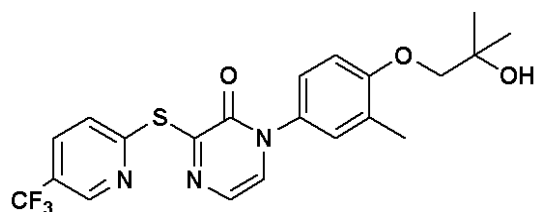
実施例134のパートA-Dに記載の方法に従って、2-メトキシ-4-ニトロフェノールを1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンに変換した。DMF(35 mL)中の、パート?で製造した1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン(2.28 g, 7.44 mmol)、EtN(iPr)₂(3.9 mL, 22.3 mmol)、PyBOP(6.78 g, 13.0 mmol)の溶液を、周囲温度で1.5時間攪拌した。2-ピリジルエチルメルカプタン(1.24 g, 8.93 mmol)の添加後、該反応液を周囲温度で攪拌した。終夜攪拌した後、該反応混合液を減圧下である程度濃縮し、NaHCO₃水溶液の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。2.5-10%メタノール/塩化メチレンのグラジエント溶出を用いたシリカでのクロマトグラフィーの後、EtOAcで溶出するシリカでのクロマトグラフィーで処理し、EtOAc/ヘキサンでトリチュレートして、目的の生成物1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メトキシフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オンを得た(2.15g, 68%収率)。

20

【0163】

実施例95

【化96】



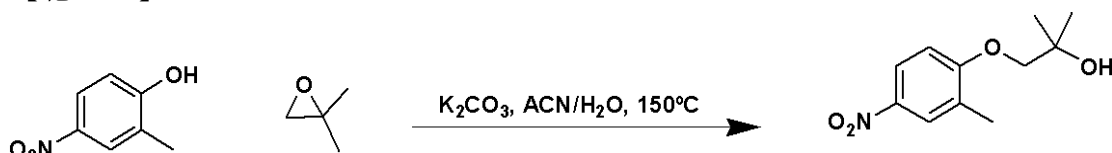
30

1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

パートA. 2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)プロパン-2-オール

【化97】

40



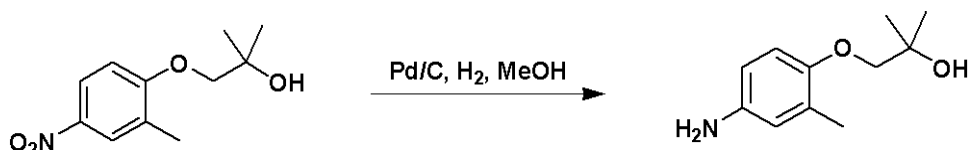
MeCN(50 mL)およびH₂O(8.82 mL)中の、2-メチル-4-ニトロフェノール(5.50 g, 35.9 mmol)、2,2-ジメチルオキシラン(7.77 g, 108 mmol)、K₂CO₃(4.96 g, 35.9 mmol)およびNaH₂PO₄(4.31 g, 35.9 mmol)の混合液を、スチールポンベの中で、140℃で6時間攪拌した。室温に冷却した後、該反応液を飽和NaHCO₃水溶液(80 mL)で希釈し、その後、EtOAc(100 mL)で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~60%酢酸エチル)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-

50

メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)プロパン-2-オール(7.3 g, 32.4 mmol, 90 % 収率)を黄色の油状物として得た。MS ($M+1 = 226$)。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 8.00 - 8.15 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, $J=8.80$ Hz), 3.90 (2 H, s), 2.33 (3 H, s), 1.40 (6 H, s)。

【0164】

パートB. 1-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール
【化98】



10

MeOH(150 mL)中の2-メチル-1-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)プロパン-2-オール(7.30 g, 32.4 mmol)および10%Pd/C(0.345 g, 3.24 mmol)の混合液を、1気圧の H_2 で18時間、水素化した。濾過によりPd/Cを除去した後、該溶液を濃縮し、1-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(6.10 g, 29.7 mmol, 92%収率)を澄明なガム状物質として得て、それをさらなる精製は行わずに以降に用いた。

【0165】

パートC. N1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)オキササルアミド

【化99】



20

2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(4.69 g, 34.4 mmol)/THF(30 mL)溶液を、1-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(6.10 g, 31.2 mmol)/THF(100 mL)溶液にゆっくりと添加し、該反応液を室温で30分間攪拌するにつれて、沈殿物が生じた。その後、EtOAc(100 mL)中の Et_3N (13.06 mL, 94 mmol)および2,2-ジメトキシエタンアミン(3.94 g, 37.5 mmol)の溶液を添加し、次いで該混合液を25時間還流加熱した。冷却して減圧下で濃縮した後、該残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、次いで0.5 N HCl水溶液(2 x 150 mL)で抽出した。 CH_2Cl_2 層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、N1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-オキササルアミド(11.40 g, 30.6 mmol, 98%収率)を白色の固形物として得て、それをさらなる精製を行わずに以降に用いた。

30

【0166】

パートD. 3-ヒドロキシ-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【化100】



40

AcOH(120 mL)中のN1-(2,2-ジメトキシエチル)-N2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)オキササルアミド(11.4 g, 32.2 mmol)およびTFA(2.97 mL, 38.6 mmol)の溶液を、密閉チューブ中において135℃で60分間攪拌した。冷却して減圧下で濃縮した後、 CH_2Cl_2 (300 mL)を添加することにより沈殿物を得て、それを濾過により集め、 CH_2Cl_2 (150 mL)で洗浄して、3-ヒドロキシ-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン(7.19 g, 23.53 mmol, 73.1%収率)を茶色の固形物として得た。MS ($M+1 = 226$)。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_3) δ ppm 7.13 - 7.26 (2

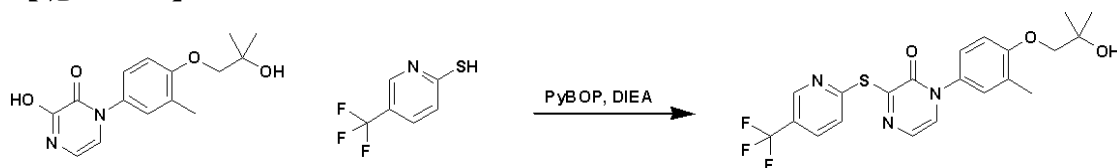
50

H, m), 6.98 (1 H, d, J=8.52 Hz), 6.50 (1 H, d, J=5.77 Hz), 6.41 (1 H, d, J=6.05 Hz), 3.82 (2 H, s), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s).

【0167】

パートE. 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

【化101】



10

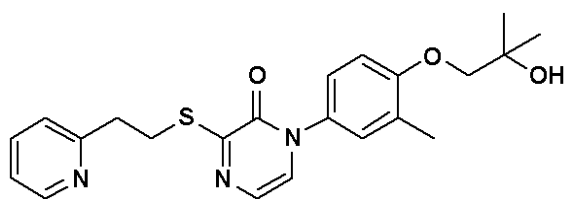
DMF(6 mL)中の、3-ヒドロキシ-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン(100 mg, 0.344 mmol)、PyBOP(314 mg, 0.603 mmol)およびEtN(iPr)₂(0.180 mL, 1.033 mmol)の混合液を室温で3時間撹拌した後、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオール(74.1 mg, 0.413 mmol)を添加した。3日間撹拌した後、該反応液を飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)で希釈し、その後、EtOAc(20 mL)で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を、プレパラティブHPLC(Phenomenex, Luna 5ミクロン 30 x 250 mm, 流速 = 30 mL/分, グラジエント = 30分で20%A~100%B, A = 90% H₂O/10%MeOH/0.1%TFA, B = 10%H₂O/90%MeOH/0.1%TFA)により精製した。濃縮後、EtOAc(30 mL)中の残渣を、飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)で洗浄することによって遊離塩基に変換した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させて濃縮した。1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(22.76 mg, 14%)をオフホワイト色の固形物として得た。MS (M+1 = 452). ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.88 (1 H, s), 7.89 - 7.99 (2 H, m), 7.16 - 7.24 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, J=4.40 Hz), 6.90 (1 H, d, J=8.52 Hz), 3.84 (2 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.39 (6 H, s).

20

【0168】

実施例110

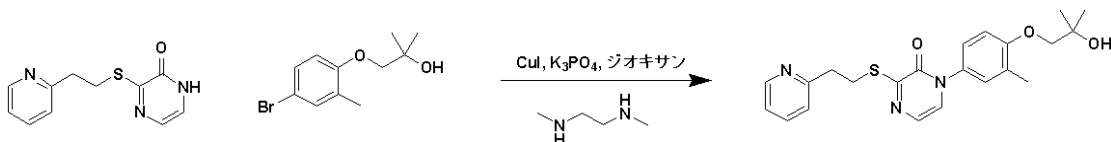
【化102】



30

1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

【化103】



40

ジオキサン(1.0 mL)中の、3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン (2-(4-クロロフェネタノール)を2-(2-ピリジルエチルチオール)で置換することを除いて方法7に記載の方法により製造した) (100 mg, 0.429 mmol)、1-(4-ブロモ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(133 mg, 0.514 mmol)、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(113 mg, 1.286 mmol)、K₃PO₄(0.106 mL, 1.286 mmol)およびヨウ化銅(I)(82 mg, 0.429 mmol)の混合液を、115℃で90分間撹拌した。該反応混合液を、室温に冷却後、濾過して、該濾液を濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~100%酢酸エチル)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチル

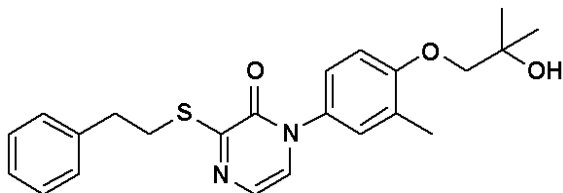
50

プロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(2-(ピリジン-2-イル)エチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン(140 mg, 0.340 mmol, 79%収率)を白色の固形物として得た。MS (M+H 412). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (1 H, d), 8.48 (1 H, td, J=7.91, 1.51 Hz), 8.02 (1 H, d, J=8.28 Hz), 7.81 - 7.95 (1 H, m), 7.07 - 7.29 (4 H, m), 6.93 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.76 (2 H, s), 3.35 - 3.57 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 1.27 (6 H, s).

【0169】

実施例113

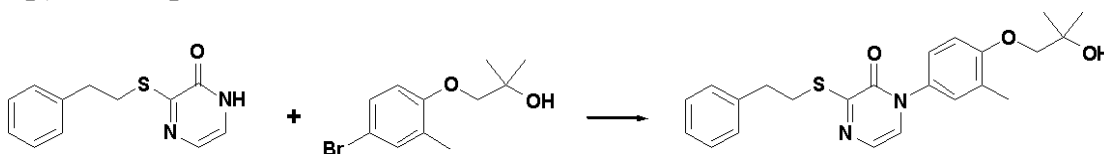
【化104】



10

1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン

【化105】



20

ジオキサン(1.0 ml)中の、3-(フェネチルチオ)ピラジン-2(1H)-オン (2-(4-クロロフェネタノール)を2-フェネチルチオールで置換することを除いて方法7に記載の方法により製造した)(25 mg, 0.108 mmol)、1-(4-ブromo-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(33.5 mg, 0.129 mmol)、ヨウ化銅(20.50 mg, 0.108 mmol)、K₃PO₄(70 mg, 0.323 mmol)およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(28.5 mg, 0.323 mmol)の混合液を、115℃で2時間攪拌した。該反応混合液を、室温に冷却後、濾過し、該濾液を濃縮した。該粗生成物を、溶媒グラジエント(ヘキサン~100%酢酸エチル)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して溶出し、1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-3-メチルフェニル)-3-(フェネチルチオ)-ピラジン-2(1H)-オン(26.74 mg, 0.062 mmol, 57.5%収率)をオフホワイト色の固形物として得た。MS (M+1 = 411). ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.38 (1 H, d, J=4.40 Hz), 7.25 - 7.32 (4 H, m), 7.16 - 7.24 (4 H, m), 7.00 (1 H, d, J=8.25 Hz), 3.83 (1 H, s), 3.24 - 3.39 (2 H, m), 2.90 - 3.05 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.35 (6 H, s).

30

【0170】

MCHR1活性の評価のための放射性リガンド結合アッセイ

アッセイおよび生物学的評価

式Iの化合物を最初にin vitro結合アッセイでキャラクタライズすることにより、それらのK_i、またはペプチドアゴニストのヒトメラニン凝集ホルモン受容体(MCHR1)への結合に拮抗する能力を測定した。

40

【0171】

MCHR1活性の評価のための放射性リガンド結合アッセイ

変異した(E4Q, A5T) hMCHR1受容体を発現する、安定にトランスフェクトされたHEK-293細胞からの膜を、dounceホモジナイザーによる均質化および分画遠心法により調製した。結合実験は、10 mM MgCl₂、2 mM EGTA、および0.1% BSAを含有する25 mM HEPES(pH 7.4)(結合バッファー)中において総量0.2 mlで90分間インキュベートした、0.5-1.0 μgの膜タンパク質を用いて実施した。競合結合アッセイについては、0.06-0.1 nM[¹²⁵I]Tyr¹⁹]-MCHの存在下で、未標識の試験分子の濃度を増加させながら反応を行った。1% BSAを含有する0.075 mlの結合バッファーを予めコーティングした96ウェル-GFC Unifilterプレートによる急速減圧濾過によって反応を終了させ、0.01% TX-100を含有する0.4 ml

50

のリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)で3回洗浄した。フィルターを乾燥させ; 0.05 mlのmicroscint 20を各ウェルに添加し、続いて、TopCount (商標) マイクロプレートシンチレーションカウンター(Packard)でのシンチレーション測定により、放射能を定量化した。阻害定数は、4つのパラメーターのロジスティック方程式(parameter logistic equation)を用いた非線形最小二乗法により決定した。

【0172】

生物学的データ

以下の代表的なin vitro生物学的データは、本明細書に上記した実施例からの化合物の結合アッセイにおいて測定した。

【表51】

10

実施例	Ki (nM)
113	8
124	9
65	10
110	17
125	17
131	18
38	20
181	21
67	28
36	33
95	41
155	45
69	49
71	62
27	63
151	64
141	78
172	85
59	125
170	132
10	141
46	232
178	290
3	576
169	1294
39	1580
157	1730
49	3043
19	3127
28	3153
40	3218
50	4664

20

30

40

【0173】

プロドラッグの評価

曝露性(生物学的利用能)を高めるためのプロドラッグの相対的能力を、カニューレ処理したSprague Dawley(CD, Charles River Breeding Laboratory)ラットを用いて、8時間の

50

PK試験により評価した。該化合物(親およびプロドラッグエステル)を、経口10 mg/kgでの0.5%メチルセルロース、0.1%Tween 80／水の懸濁液として、2.0 ml/kgで経口投与した。1、2、4および8時間の時点で血液サンプルを採取した。親の濃度を決定した後、8時間の試験に対するAUCを計算した。

【0174】

In Vivo MCHR1活性の評価

体重約240グラムの雄のSprague Dawley(CD, Charles River Breeding Laboratory)ラットを、AlphaDriベッドの個別のプラスチックケージに入れた。部屋を、華氏72度および湿度50%、消灯16時(at 1600 hours)の12/12明暗サイクルで維持した。ラットを5日間コンディショニングした後、食餌を選択させる試験を開始した。18%タンパク質、5%脂肪および73%炭水化物を含む通常の固形飼料(Harlan Teklad, 2018)、ならびに20%タンパク質、40%脂肪および40%炭水化物を含む高脂肪高砂糖食(Research Diets (D2327)) (ここで該炭水化物は全てスクロースであり、該脂肪は大豆油およびヤシ油である)。試験により、ラットは高脂肪/高砂糖食に対して高い好みを示すことが明らかとなった(80%選好)。体重、および両方の種類の食餌の摂取ならびに水摂取を毎日測定した。試験中、水は自由に摂取可能であった。食餌摂取量は日々のカロリー摂取として示し、それはグラム当りのKcal(3.5)を乗じた固形飼料のグラム数と、グラム当りのKcal(4.59)を乗じた高脂肪高砂糖食のグラム数の合計である。

【0175】

体重のベースラインを測定した後、試験の0日目に薬剤処理(drug treatment)した。食餌摂取のベースラインは、最初の薬剤処理前3日間の平均とした。0日目に開始して4日目まで毎日、15時に(at 1500 hours)、経口3.0、10および30 mg/kgでの0.5%メチルセルロース、0.1%Tween 80／水に懸濁させた懸濁液として、2.0 ml/kgで薬剤の経口投与を続けた。全てのデータは、ANOVAおよびFisherのPLSD統計法を用いて評価した。

生物学的データ

【表52】

実施例	投与量 (mg/kg)	体重減少 対ビヒクル
193	3	0.7%
	10	2.1%
	30	3.4%
194	3	0.9%
	10	2.7%
	30	7.4%
202	30	2.2%
27	45	4.1%
113	45	4.2%

【0176】

本発明は、いくつかの実施態様により説明されるが、本明細書に記載されたものに加えてその様々な改変も前述の記載から当業者に明らかとなり得る。また、そのような改変は特許請求の範囲の範囲内であると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D241/18 C07D401/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 July 2006 (2006-07-17), XP002512332 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 893789-93-0; 893789-91-8 abstract ----- -/--	1,2,7, 9-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
28 January 2009		16/02/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069361

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 July 2006 (2006-07-23), XP002512333 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 895110-13-1; 895108-64-2; 895108-47-1; 895107-87-6; 895107-51-4; 895107-45-6; 985107-39-8; 895107-33-2; 895107-27-4; 985107-21-8; 895106-79-3 abstract	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 August 2006 (2006-08-08), XP002512334 retrieved from STN see CAS Registry No.: 899759-27-4 abstract	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2006 (2006-08-09), XP002512335 retrieved from STN see CAS Registry No.: 899944-25-3 abstract	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 28 February 2007 (2007-02-28), XP002512336 retrieved from STN see CAS Registry No.: 923679-96-3 abstract	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 April 2007 (2007-04-24), XP002512337 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 932301-72-9; 932301-63-8; 932301-60-5 abstract	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 April 2007 (2007-04-24), XP002512338 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 932489-83-3; 932489-73-1; 932489-63-9; 932351-53-6; 932351-50-3 abstract	1,2,7, 9-12
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069361

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 26 April 2007 (2007-04-26), XP002512339 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 932540-40-4; 932540-33-5; 932540-27-7; 932540-15-3; 932540-03-9 abstract -----	1,2,7, 9-12
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 7 September 2007 (2007-09-07), XP002512340 retrieved from STN see CAS Registry Nos.: 946270-19-5; 946238-65-9; 946218-30-0; 946215-02-7; 946214-98-8 abstract -----	1,2,7, 9-12
A	WO 2007/071646 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ANDRES-GIL JOSE IGNACIO [ES]; ALCAZAR-V) 28 June 2007 (2007-06-28) page 1, lines 5-8 page 24, lines 30,31 page 25, lines 18,19 page 3; compound (I) examples -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/069361**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2008/069361

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 9-15, 18, 22-31, all in part

Compounds of Formula I, wherein "J" is hydrogen or lower alkyl.

2. claims: 1-7(part), 8, 9-15(part), 16-17, 18(part), 19-21, 22-31(part)

Compounds of Formula I, wherein "J" is optionally substituted oxygen.

3. claims: 1-7, 9-15, 18, 22-31, all in part

Compounds of Formula I, wherein "J" is a carboxylic group or a derivative thereof.

4. claims: 1-7, 9-15, 18, 22-31, all in part

Compounds of Formula I, wherein "J" is a sulfur-containing group.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/069361

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007071646	A	28-06-2007	AU 2006328558 A1	28-06-2007
			CA 2626220 A1	28-06-2007
			CN 101341135 A	07-01-2009
			EP 1966164 A1	10-09-2008
			US 2009012062 A1	08-01-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	

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

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 フィリップ・ディ・ステイン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ハーバートン・リッジ・ドライブ 3 番

(72)発明者 シャロン・エヌ・ピサハ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 0 ニュージャージー州ランバートビル、バトンウッド・ストリート 3 8 番

(72)発明者 サレーム・アーマッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ケヒョン・ヌグ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウィリアム・エヌ・ウォッシュバーン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン・ロッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC62 CC79 DD12 DD14 DD26 DD34

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 BC84 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04

NA14 ZA12 ZA70 ZC35 ZC42

4H050 AA01 AB20